

Amsterdam 1947

EEN QUANTITATIEVE CALCIUM-FORMOLGELREACTIE

HAAR WAARDE VOOR DE BESTUDERING VAN HET
GAMMAGLOBULINEGEHALTE VAN HET SERUM BIJ EEN
AANTAL HUID- EN GESLACHTSZIEKTEN

DOOR

B. A. VERHAGEN

1 ane Medical Library

1947

SCHELTEMA & HOLKEMA'S BOEKHANDEL
EN UITGEVERS MAATSCHAPPIJ N.V. AMSTERDAM

STELLINGEN

I

De calcium-formogelreactie is een eenvoudige quantitatieve reactie, welke ons inlicht omtrent het absolute gammaglobulinegehalte van het serum. Dit gehalte kan uit de uitslag der reactie bij benadering worden berekend.

II

Hypergammaglobulinaemie moet bij chronische infectieziekten, en mogelijk ook bij niet op infectie berustende ziekten, in wezen gezien worden als een manifestatie van de afweerbedrijvigheid van het organisme.

III

In de kliniek kan het volgen van het beloop van het gammaglobulinegehalte ons vaak waardevolle inlichtingen geven omtrent de loop die een ziekteproces neemt.

IV

Bij verschillende ziekten op dermato-venereologisch gebied bereikt het gammaglobulinegehalte van het serum een zodanige hoogte, dat aan dit in wezen a-specifieke verschijnsel, grote waarde voor de differentiële diagnostiek kan worden toegekend.

Dit geldt o.a. voor de ziekte van Nicolas-Favre en voor de lupus erythematodes acutus disseminatus.

V

Het is waarschijnlijk, dat excessieve verhoging van het gammaglobulinegehalte van het serum op zichzelf oorzaak kan zijn van het optreden van niet specifiek positieve serologische luesreacties.

VI

De intraveneuze toediening van isotonische natriumbicarbonaatoplossing is een therapeutische maatregel, die bij ernstig coma diabeticum niet mag worden verzuimd.

VII

Bij het lipiodolonderzoek van de longen verdient de dubbelzijdige bronchographie in één tempo de voorkeur.

VIII

Bij patiënten, lijdende aan hyperthyreoidie, verdient een gecombineerde behandeling met thioureum of verwante verbindingen en solutio lugoli de voorkeur boven een behandeling uitsluitend met eerstgenoemde verbindingen.

IX

In gevallen van mammacarcinoom, optredende vóór de menopauze, is naast radicale mamma-amputatie, bilaterale ovarium-extirpatie aangewezen.

X

Voor de aetiologische diagnose bij longcalcificaties dient, naast de tuberculinereactie, o.a. ook de histoplasmin huidreactie te worden verricht.

XI

Ergometrine gebruike men niet voor het inleiden der baring.

XII

Sulfapreparaten, zowel voor inwendig als uitwendig gebruik, dienen uitsluitend op recept te mogen worden afgeleverd.

XIII

Hoewel uitwendige aanwending van penicilline werkzaam is bij een aantal oppervlakkige, op bacteriële infectie berustende dermatosen, leent deze vorm van therapie zich niet voor algemene toepassing en dient zij slechts bij ernstige, recalcitrante en tegen oudere therapeutica resistent gebleken gevallen, in overweging te worden genomen.

EEN QUANTITATIEVE CALCIUM-FORMOLGELREACTIE

EEN QUANTITATIEVE
CALCIUM-FORMOLGELREACTIE
HAAR WAARDE VOOR DE BESTUDERING VAN HET
GAMMAGLOBULINE GEHALTE VAN HET SERUM BIJ
EEN AANTAL HUID- EN GESLACHTSZIEKTEN

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR
IN DE GENEESKUNDE AAN DE UNIVERSITEIT VAN
AMSTERDAM, OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNI-
FICUS DR. G. C. HERINGA, HOOGLERAAR IN DE
FACULTEIT DER GENEESKUNDE, IN HET OPENBAAR
TE VERDEDIGEN IN DE AULA DER UNIVERSITEIT
OP DONDERDAG 18 DECEMBER 1947 DES NAMIDDAGS
TE 4 UUR

DOOR

BERNARD ANTONIUS VERHAGEN
GEBOREN TE EINDHOVEN

1947

SCHELTEMA & HOLKEMA'S BOEKHANDEL
EN UITGEVERSMAATSCHAPPIJ N.V. AMSTERDAM

Aan mijn Vrouw
Aan mijn kinderen

•
Dit proefschrift is bewerkt in de Universiteitskliniek voor Huid- en Geslachts-
ziekten van het Binnengasthuis te Amsterdam, onder leiding van de promotor
Prof. Dr J. R. PRAKKEN.

INHOUD

VOORWOORD	1
1E DEEL. — <i>Studie over het verband van eenvoudige eiwitreacties met het eiwitspectrum, met beschrijving van een nieuwe quantitative calcium-formolgelreactie</i>	3
INLEIDING	5
HOOFDSTUK I. — <i>Over enige fysisch-chemische eigenschappen der bloed-eiwitten, die in verband met dit onderzoek van belang zijn</i>	9
HOOFDSTUK II. — <i>Algemene beschouwingen omtrent het vergelijken van „labiliteitsreacties” met de gegevens van het volledige eiwitspectrum</i>	12
HOOFDSTUK III. — <i>Literatuuroverzicht over de vergelijking van de reactie van MANCKE-SOMMER met het eiwitspectrum</i>	16
HOOFDSTUK IV. — <i>Enige opmerkingen naar aanleiding van de literatuur over het verband van het eiwitspectrum met de bezinkingsnelheid der erythrocyten</i>	20
HOOFDSTUK V. — <i>Literatuuroverzicht omtrent het verband tussen de formolgelreactie en enige van hare modificaties met het eiwitspectrum</i>	22
HOOFDSTUK VI. — <i>Eigen onderzoek, dat leidde tot het ontwerpen van de calcium-formolgelreactie</i>	30
Het verlagen van de drempelwaarde der standaard-formolgelreactie en het quantitatief maken der nieuwe modificatie	30
Voorschrift voor de calcium-formolgelreactie	31
Temperatuurgevoeligheid der reactie	33
Tijd van aflezen der reactie.	33
Het verkrijgen van serum	33
Besparing van serum	34
Vergelijking van de met de calcium-formolgelreactie verkregen resultaten met die van de standaard-formolgelreactie in hetzelfde serum	34
HOOFDSTUK VII. — <i>Vergelijking van de met de calcium-formolgelreactie verkregen uitkomsten met het eiwitspectrum volgens HOWE en volgens MAJOR</i>	37

HOOFDSTUK VIII. — <i>Vergelijking tussen de resultaten van electrophoretisch onderzoek en de uitslag der calcium-formolgelreactie bij een aantal sera</i>	44
HOOFDSTUK IX. — <i>Vergelijking van de met de reactie van MANCKE SOMMER verkregen uitkomsten met die van de calcium-formolgelreactie</i>	52
HOOFDSTUK X. — <i>Vergelijking van de calcium-formolgelreactie met de bezinkingssnelheid der erythrocyten</i>	55
II DEEL. — <i>Over de resultaten verkregen bij een onderzoek met behulp van de calcium-formolgelreactie, de standaard-formolgelreactie, de reactie van de MANCKE SOMMER en de bezinkingssnelheid der erythrocyten, bij enige ziekten op dermato-venereologisch terrein, en de interpretatie daarvan</i>	59
INLEIDING	61
HOOFDSTUK XI. — <i>Over de functies van de verschillende eiwitfracties in het serum, met name van het γ-globuline</i>	63
HOOFDSTUK XII. — <i>De hypergammaglobulinaemie in de menselijke pathologie, een manifestatie van de afweerbedrijvigheid van het organisme</i>	68
HOOFDSTUK XIII. — <i>Literatuurstudie over de serumeiwitverbindingen bij de syphilis en het verband van wijzigingen daarin met de overige symptomen</i>	71
HOOFDSTUK XIV. — <i>Het afweermecanisme bij de syphilis, gezien in het licht van het schema van NAEGELI</i>	76
HOOFDSTUK XV. — <i>Resultaten verkregen bij een onderzoek naar de serumeiwitverbindingen bij een aantal lijders aan syphilis</i>	82
A. Algemene opmerkingen	82
B. De seronegatieve lues I	84
C. De seropositieve lues I	85
D. Lues in het secundaire stadium	88
E. Lues latens	96
F. Lues in het tertiaire stadium	97
G. Lues gecompliceerd met andere aandoeningen	97
H. Slotbeschouwing over de hypergammaglobulinaemie en over de bezinkingssnelheid der erythrocyten als symptomen bij de lues .	99
HOOFDSTUK XVI. — <i>Over het wezen der serologische luesreacties en het al dan niet waarschijnlijk zijn van een verband tussen een positieve uitslag dezer reacties en γ-globulinevermeerdering</i>	102
HOOFDSTUK XVII. — <i>Resultaten van eigen onderzoek omtrent het al dan niet gebonden zijn van positieve serologische luesreacties aan hypergammaglobulinaemie</i>	110

HOOFDSTUK XVIII. — <i>Bespreking van bij dit onderzoek waargenomen gevallen van a-specifiek positieve luesreacties en het verband daarvan met hypergammaglobulinaemie</i>	114
HOOFDSTUK XIX. — <i>De Lymphopathia venerea</i>	119
A. Algemene beschouwingen over dit ziektebeeld	119
B. Veranderingen in het eiwitspectrum bij de lymphopathia venerea	122
C. Eigen onderzoek omtrent het gedrag der γ -globulinefractie en de bezinkingssnelheid der rode bloedlichaampjes in enige gevallen van lymphopathia venerea en daarmee te verwarren ziektebeelden	124
D. Slotconclusie	131
HOOFDSTUK XX. — <i>De lupus erythematodes acutus disseminatus</i> . . .	133
Over het wezen en de symptomen van dit syndroom	133
Het eiwitspectrum bij deze ziekte	136
Beschrijving en resultaten van het onderzoek van twee gevallen .	136
HOOFDSTUK XXI. — <i>Korte vermelding van waarnemingen bij een aantal andere ziekten op dermato-venereologisch gebied</i>	143
KORTE SAMENVATTING	148
SUMMARY AND CONCLUSIONS	151
LITERATUURLIJST	154

VOORWOORD

Bij het voltooien van dit proefschrift maak ik gaarne van de gelegenheid gebruik, om mijn oprechte dank te betuigen aan allen, die tot mijn wetenschappelijke vorming hebben bijgedragen.

U, Oud-Hoogleraren, Hoogleraren en Docenten der Medische en Natuur-Philosophische Faculteiten aan de Universiteit te Amsterdam dank ik voor het van U ontvangen onderwijs.

Daarnaast gaan tevens mijn gedachten uit naar wijlen mijn Vader, door wiens woord en voorbeeld reeds in mijn prille jeugd mijn bewondering en liefde voor de geneeskunde werden gaande gemaakt en van wiens rijpe ervaring ik in de eerste jaren van mijn vroegere loopbaan als huisarts rijkelijk mocht profiteren.

Hooggeleerde PRAKKEN, Hooggeachte Promotor, ik beschouw het als een groot voorrecht, mij onder Uw leiding in de dermato-venereologie te mogen bekwamen.

Dankbaar ben ik U voor de grote vrijheid die Gij mij bij het bewerken van dit proefschrift hebt gelaten.

Mijn assistentschap bij U gaf mij doorlopend gelegenheid met U over dit onderwerp van gedachten te wisselen, waarbij Uw helder inzicht en kritiek steeds weer bevruchtend werkten, terwijl Uw medeleven en warme belangstelling mij steeds weer opnieuw vertrouwen gaven en stimuleerden om op de onzekere weg van dit onderzoek voort te gaan.

Hooggeleerde BORST, ik prijs mij gelukkig een onderwerp te hebben bewerkt, dat zich zozeer in Uwe belangstelling mocht verheugen.

Uw waardevolle adviezen waren mij van groot nut.

Op gulle wijze werd door U de medewerking van Uw kliniek en laboratorium aangeboden en ik ben mij er volkomen van bewust, dat zonder deze, dit onderzoek in zijn huidige vorm niet mogelijk was geweest.

U, Zeergeleerde FRENKEL, ben ik dankbaar voor de mij verleende gastvrijheid in het Staats Vecartsenijkundig Onderzoekings Instituut en voor de bereidwilligheid, waarmede U mij terstond, van het daar opgestelde electrophorese-apparaat gebruik te maken.

Zeergeleerde JANSSEN, Uw baanbrekend werk op het gebied der electrophorese maakte reeds aan verschillenden in den lande een onderzoek met behulp van deze techniek mogelijk en Uwe medewerking was ook voor het welslagen van deze studie onontbeerlijk. Mijn langdurige gesprekken met U, waarin ik zo rijkelijk van Uwe grote kennis en diepgaand inzicht in de materie der serumeiwitten mocht profiteren, zullen mij steeds in herinnering blijven.

Zeergeleerde KOOY, dit proefschrift is dan het resultaat van een opdracht, mij door U, als waarnemend hoofd der Amsterdamse Universiteitskliniek voor Huid en Geslachtsziekten, in 1945 gegeven.

Het onderwerp had vanaf de eerste dag Uw volle belangstelling en ontelbare malen waren Uw waardevolle adviezen en Uw critiek mij van groot nut.

Zeergeleerde LENSTRA, in het stadium, waarin ik tastende was naar de juiste

samenstelling der reagentia, waart Gij mijn gids. De bijzondere zorg, waarmede elke wijziging door U werd uitgevoerd gaf mij de zekerheid van hunne absolute betrouwbaarheid.

U, Zeergeachte Mej. WEYER ben ik dankbaar voor de wijze, waarop U dagelijks het vele laboratoriumwerk, dat aan dit onderzoek was verbonden, met mij hebt willen verrichten. Daarnaast dank ik ook Mej. DASIA en Mej. v. d. WAL voor de voor mij verrichte eiwitspectrumbepalingen.

Zeergeachte Zuster DEELEN, waar het U mogelijk was mij te helpen, vond ik U daartoe steeds bereid. Vooral ben ik U dank verschuldigd voor de vele vrije avonden, die U spontaan opofferde, om het mogelijk te maken, dat ik op de avondpoliklinieken, zonder stagnatie voor het routine-werk, het voor dit onderzoek nodige kon verrichten.

Waarde SMITS, mijn onderzoek bracht maandenlang een extra belasting voor Uw laboratorium met zich mede door de vele serologische reacties. Zij werden door U verricht op de wijze, die wij allen zozeer waarden en waarvoor ik U op deze plaats gaarne mijn dank betuig.

Tenslotte een woord van dank aan allen, die op enigerlei wijze mij bij dit onderzoek hebben geholpen.

Ie DEEL

STUDIE OVER HET VERBAND VAN EENVOUDIGE EIWIT-
REACTIES MET HET EIWITSPECTRUM, MET BESCHRIJ-
VING VAN EEN NIEUWE QUANTITATIEVE CALCIUM-
FORMOLGELREACTIE.

INLEIDING

Het onderzoek naar de cellulaire bloedbestanddelen onder physiologische en pathologische omstandigheden wordt sinds tientallen jaren als belangrijk hulpmiddel voor de geneeskunde bedreven en behoort tot de dagelijkse fundamentele onderzoekingsmethoden, welke voor elke medicus openstaan. Daarbij vergeleken is in de kliniek het onderzoek van de humorale factoren van het bloed en onder deze met name het onderzoek naar de serumeiwitverhoudingen wel zeer ten achter gebleven, hoewel de symptomatische, diagnostische, en prognostische betekenis van de samenstelling van het eiwitspectrum, niet voor die van het morphologisch bloedbeeld onderdoet.

De reden van dit verschil is dan ook zeker niet gelegen in gebrek aan belangstelling of in onderschatting van de waarde van bloedeiwitveranderingen als symptoom, maar vindt hare voor de hand liggende verklaring in het feit, dat de methoden, waarover de klinicus beschikt om het absolute en relatieve gehalte der verschillende eiwitfracties te bepalen, een ernstige belemmering vormen om deze bepalingen in het routineonderzoek aan het ziekbed te betrekken.

Deze methoden hebben alle gemeen, dat zij zeer ingewikkeld en zeer tijdrovend zijn en slechts door ervaren handen, in een daartoe speciaal geoutilleerd laboratorium uitgevoerd, tot betrouwbare resultaten leiden. Dit geldt zowel voor de methoden die op uitzouten als voor die, welke op electrophorese en ultracentrifugeren berusten, terwijl de beide laatste moderne wijzen van onderzoek bovendien een zeer kostbare apparatuur vereisen. Wel is door deze methoden de belangstelling voor en onze kennis van het gedrag der serumeiwitfracties onder verschillende pathologische omstandigheden zeer toegenomen, maar het is slechts aan een kleine bevoorrechte groep van klinici gegeven, het volledige eiwitspectrum in hun dagelijks werk aan het ziekbed bij de diagnostische, prognostische en therapeutische overwegingen te betrekken en ook daar nog vormt de omslachtigheid van de methodiek een praktische rem op de indicatiestelling voor een dergelijk onderzoek.

Daarbij komt, dat de waarde van het onderzoek der serumeiwitverhoudingen bij één enkelvoudig onderzoek vaak juist niet volledig tot zijn recht komt, maar eerst bij het geregeld vervolgen van het beloop der afwijkingen.

Wel beschikken we over de bezinkingssnelheid der rode bloedlichaampjes, in welke reactie zowel de cellulaire als de humorale bestanddelen van het bloed een rol spelen, maar toch voornamelijk de plasmaproteïnen.

De verdiende populariteit van deze onderzoekingsmethode doet reeds vermoeden, welk een schat aan nuttige gegevens er in de verschuivingen in de bloedeiwitverhoudingen moet verborgen liggen. De gecompliceerdheid van het bezinkingsproces en het veelvoud van factoren, die de snelheid waarmede deze verloopt beïnvloeden, maken het echter onmogelijk uit deze reactie alléén, in het individuele geval meer dan vage en algemene conclusies te trekken, omtrent de veranderingen, die in de bloedsamenstelling hebben plaats gevonden.

In de loop der latere jaren zijn echter belangrijke vorderingen te constateren

in de mogelijkheden, om de geheimen van het eiwitspectrum gemakkelijker toegankelijk te maken. De verschillende publicaties omtrent de z.g. „falling drop” methode, waarbij men gebruik maakt van het feit dat er een nauwe correlatie aanwezig is tussen het soortelijk gewicht van serum of plasma en hun totaal-eiwitgehalte, stemmen hoopvol omtrent de met deze techniek over het totaal-proteïnegehalte te verkrijgen gegevens, welke voor klinisch gebruik van voldoende nauwkeurigheid zouden zijn.

Daarnaast hebben we een aantal reacties, die ons snel kunnen inlichten omtrent bepaalde serumeiwitveranderingen, waarbij (γ)-globulinevermeerdering op de voorgrond staat.

Van een aantal oudere onder deze reacties, zoals de reactie van TAKATA-JEZLER en hare latere modificatie, de reactie van Mancke Sommer, en van de formolgel-reactie werd door vele onderzoekers hunne afhankelijkheid van de serumeiwit-verhoudingen, met name van de globulinefractie, herhaaldelijk aangetoond. Door recente vergelijkende onderzoeken met de inmiddels verbeterde uitzoutingsmethoden en vooral met de eletrophorese werden de vroegere conclusies verbeterd en scherper gesteld.

Een aantal nieuwere reacties als de Grostitratie, de sublumaattitratie van STOLTE, de cadmiumreactie van WUNDERLY en WUHRMANN, en van Angelsaksische zijde, de thymol-turbidity test van MACLAGAN en de cephalin-cholesterin-flocculationtest van HANGER bleken eveneens met bepaalde, in hoofdzaak in de γ -globulinefractie gelegen, veranderingen in de serumeiwitgehalten een nauwe correlatie te vertonen.

Daardoor wordt het de medicus practicus mogelijk zich op uitgebreider schaal van de pathologische eiwitverhoudingen aan het ziekbed op de hoogte te stellen.

Het uitvoeren van een onderzoek met eenvoudige reacties naar de bloedeiwitverhoudingen bij een aantal ziekten op dermato-venereologisch terrein was dan ook het doel van het onderzoek, dat in dit proefschrift zal worden beschreven.

Bij het merendeel der onder dit gebied vallende ziekten zal het zwaartepunt gelegen zijn in de globulinefractie. Het was dan ook hierop, dat ik mijn belangstelling in hoofdzaak concentreerde en op de vraag, in hoeverre de met dit soort reacties te verkrijgen gegevens, ons in staat zouden stellen, ons inzicht in bepaalde ziekteprocessen en in hun beloop onder verschillende omstandigheden te verdiepen en of deze gegevens voor het stellen der diagnose en prognose en voor de beoordeling van het succes der therapie van belang zouden kunnen zijn.

Indien men uit deze reacties een keuze wil doen voor een onderzoek, zoals ik mij dat had voorgesteld, komt allereerst de vraag naar voren, welke de eigenschappen zijn, die een dergelijke reactie voor dit doel meer of minder geschikt maken en aan welke voorwaarden zij zo mogelijk moet voldoen.

Van belang zijn dan de volgende punten.

1. Van de reactie moet zo goed mogelijk zijn vastgesteld, welke verandering(en) in de eiwitverhoudingen voor een positieve uitslag verantwoordelijk is (zijn).
Aan deze voorwaarden voldoen heden ten dage bijna alle bovengenoemde reacties. Zij tonen alle een vermeerdering van het (γ)-globuline aan, slechts de rol van eventuele albuminevermindering is voor de verschillende reacties vermoedelijk gradueel verschillend.
2. De techniek van uitvoering en de samenstelling der reagentia moet zo eenvoudig mogelijk zijn.

De reactie kan dan zonder bezwaar op zeer uitgebreide schaal worden toegepast.

Aan deze voorwaarde voldoen een aantal indirecte eiwitreacties zeker niet, zoals de goudsol- en zilversolreactie en de cephalin-cholesterin-flocculation test, terwijl het m.i. zeer de vraag is of zij betere en constanter gegevens verschaffen dan andere, veel eenvoudiger reacties.

3. Het resultaat der reactie moet duidelijk en objectief afleesbaar zijn, zodat reproduceerbare gegevens door verschillende onderzoekers worden verkregen.

Aan deze voorwaarde wordt m.i. niet voldaan door de wel uiterst eenvoudige reacties als de Hayemitratie van GROS en de sublimateitratie van STOLTE.

Ook de reacties van TAKATA-JEZLER en van MANCKE SOMMER voldoen hieraan niet geheel.

4. De reactie moet een geringe afhankelijkheid hebben van storende invloeden uit de omgeving, zoals temperatuurgevoeligheid enz.

De temperatuurgevoeligheid speelt o.a. bij de reactie van TAKATA-JEZLER en de reactie van MANCKE SOMMER zeker een merkbare rol.

5. De reactie moet gevoelig zijn en quantitatief m.a.w. zij moet de verandering in het globulinegehalte, die zij aanwijst, behoorlijk gradueren, vanaf geringe afwijkingen van het fysiologische tot het uiterste in de pathologische verhoudingen.

Deze laatste eis is wel zeer belangrijk, de reactie die hieraan voldoet is over een breed terrein bruikbaar; bovendien is deze factor van grote betekenis, indien wij de betreffende afwijking in de globulinefractie tijdens het ziektebeloop willen vervolgen.

Het is juist het niet voldoen aan deze eis, dat aan verschillende dezer reacties een valse schijn van specificiteit voor een bepaald ziektebeeld heeft gegeven.

Deze „specificiteit” was slechts gelegen in een betrekkelijk hoge drempelwaarde, die de reactie voor de oorzakelijke verandering in de serumeiwitverhoudingen had, terwijl echter deze verandering in wezen zeer algemeen en slechts graduëel verschillend bij tal van andere ziekten voorkwam.

Dit heeft geleid tot een aanzienlijke hoeveelheid onderzoekingen van twijfelachtige waarde omtrent bijvoorbeeld een reactie als die van TAKATA-JEZLER bij diverse leveraandoeningen en haar al of niet „specifiek” zijn voor bepaalde leverziekten. Het is daarom, dat een modificatie van deze reactie als de reactie van MANCKE SOMMER de voorkeur verdient.

Het in dit proefschrift te beschrijven onderzoek werd begonnen met de reactie van MANCKE SOMMER en de formolgelreactie, hoewel van deze reacties niet beweerd kan worden, dat zij aan alle bovengenoemde eisen voldoen. Daarnaast werd ook steeds de bezinkingssnelheid der erythrocyten bepaald.

Aangezien deze reacties niet geheel bevredigden voor het gestelde doel, werd uitgaande van de formolgelreactie, een modificatie hiervan ontworpen.

Deze nieuwe reactie kon bij een aantal sera worden vergeleken met de eiwit-spectra bepaald volgens HOWE en volgens MAJOR en tenslotte met een aantal electrophorese-experimenten.

Daarbij bleek een reactie te zijn verkregen, die op zeer bevredigende wijze aan de vijf bovengenoemde voorwaarden voldoet.

In het eerste deel van dit proefschrift zal de gebruikte methodiek aan de hand van literatuurstudie aan een kritisch onderzoek worden onderworpen, aangevuld door gegevens verkregen uit eigen onderzoek.

De methodiek van de nieuwe reactie zal worden beschreven evenals de resultaten van het vergelijkend onderzoek van deze reactie met de oudere reacties en met de door uitzouting en electrophorese bepaalde eiwitspectra.

Nadat zodoende een zuiver inzicht is verkregen in de waarde en mogelijkheden der verschillende reacties voor het mij gestelde doel, zal in een tweede gedeelte van dit proefschrift verslag worden uitgebracht van de door uitgebreide toepassing in de Dermato-Venereologische Kliniek van het Binnengasthuis verkregen resultaten en zullen de problemen, die zich naar aanleiding daarvan voordoen, worden besproken.

HOOFDSTUK I

OVER ENIGE PHYSISCH-CHEMISCHE EIGENSCHAPPEN DER BLOED-EIWITTEN, DIE IN VERBAND MET DIT ONDERZOEK VAN BELANG ZIJN

Waar het de opzet is van dit onderzoek, de reactie van MANCKE SOMMER en de formogelreactie, met een later te beschrijven modificatie hiervan, te benutten, om veranderingen in de eiwitverhoudingen onder pathologische omstandigheden aan te tonen en tijdens het ziektebeloop te vervolgen, dienen we allereerst na te gaan, in hoeverre deze reacties daartoe in staat zijn en welke de veranderingen in het eiwitspectrum zijn, die zij ons openbaren.

Om nu het verband dezer reacties met het eiwitspectrum te bestuderen kan men twee wegen inslaan.

Ten eerste kunnen we te rade gaan bij de chemie en de biochemie, daarbij in het bijzonder aandacht bestedende aan de fysisch-chemische eigenschappen der serumproteïnen.

De kennis hiervan zal ons het gedrag der serumeiwitten in de door de proefomstandigheden der gebruikte reacties geschapen milieu's, begrijpelijk maken.

Een andere, voor de hand liggende weg is, dat men de uitslag der reacties in een bepaald serum vergelijkt met het eiwitspectrum en dat men dan aan de hand van een behoorlijke reeks zijn conclusies trekt.

Deze laatste weg is door een groot aantal onderzoekers in het verleden bewandeld en zal ook door mijzelf worden ingeslagen. Het lijkt mij echter nuttig voor een goed begrip, ook van de eerste methode gebruik te maken.

Onder physiologische omstandigheden heeft het serum een eiwitgehalte van 65—80 gr/L.

De met moderne methodes van onderzoek uitgevoerde studies der serumeiwitten hebben de reeds langer bestaande mening bevestigd, dat men deze eiwitten niet moet opvatten als een vrijwel ononderbroken reeks van stoffen met telkens iets andere chemische en fysische eigenschappen, maar dat in natuurlijk serum slechts een gering aantal eiwitten bestaan, die men als vrij homogene chemische individuen moet zien.

Wanneer men dus van eiwitspectrum spreekt, moet men dit niet opvatten als een continu-, maar als een bandenspectrum.

Het zijn vooral de ultracentrifugemethodiek (SVEDBERG) en de electrophorese-techniek (TISELIUS), die hiervoor overtuigende argumenten hebben opgeleverd. *)

Deze eiwitten zijn in het serum in colloïdale oplossing aanwezig.

*) Al naar de methode waarmede men deze eiwitfracties heeft verkregen worden zij benaamd: bij de uitzoutingsmethodes, albumine, pseudoglobuline II en I en euglobuline; bij de electrophorese: albumine, α -globuline, β -globuline en γ -globuline.

Colloïdale oplossingen hebben een zekere stabiliteit en het is deze eigenschap die ons in verband met de verschillende te gebruiken serumreacties interesseert.

Onder de stabiliteit van een colloïdale oplossing moeten we verstaan, het vermogen om zich in de toestand van colloïdale dispersie te handhaven, de mate dus, waarin zij zich tegen uitvlokking verzet.

De factoren, die voor de stabiliteit van een sol van belang zijn, zijn de electrostatische afstoting der gelijknamig geladen colloïdale deeltjes en de hydratatie.

Laten we nagaan hoe het bij de verschillende serumeiwitten met deze factoren gesteld is.

Door het amphotere karakter van eiwitten is hunne lading afhankelijk van de pH der oplossing. Bij de physiologische pH van het bloed zijn de serumproteïnen negatief geladen en deze lading is voor de verschillende fracties ongelijk.

STENHAGEN (1938) bepaalde electrophoretisch het iso-electrische punt voor de verschillende bloedeiwitten en vond dit voor

albumine	bij pH 4,64
α -globuline	„ pH 4,8
β -globuline	„ pH 5,2
fibrinogeen	„ pH 5,4
γ -globuline	„ pH 6,4

Aangezien dus het iso-electrische punt van γ -globuline het dichtst bij de physiologische pH (7,4) is gelegen, zal in het serum de lading van het γ -globuline het geringste zijn en voor de andere eiwitten van onder naar boven in bovenstaande reeks toenemen.

De factor lading is dus voor de verschillende eiwitten niet gelijk.

De colloïdale oplossing van de serumeiwitten is verder hydrofiele. Hieronder verstaat men dat de colloïdale eiwitdeeltjes een grote affiniteit voor het dispersiemiddel water hebben, zij omhullen zich met een watermantel of hydrosfeer. Dit verschijnsel, dat men hydratatie noemt, is voor de stabiliteit der colloïdale dispersie van grote betekenis. Ook deze factor is voor de verschillende eiwitten niet gelijk. Het γ -globuline is het zwakst gehydrateerd. Om deze beide redenen zal een colloïdale oplossing van bijvoorbeeld γ -globulinen veel minder stabiel zijn dan een van albumine en zullen ook sera met γ -globulinevermeerdering en eventuele albuminevermindering minder stabiele solen zijn, die gemakkelijker tot uitvlokking zullen zijn te brengen.

Op een verhoogde neiging tot uitvlokking berusten nu een aantal gebruikelijke serumvlokkingsreacties, o.a. ook de reactie van MANCKE SOMMER.

In principe zal deze uitvlokking verkregen worden door het wegnemen van de elektrische lading en het wegnemen van de hydrosfeer(dehydratatie).

Daarbij leert de chemie ons tevens, dat de dehydraterende werking van verschillende ionen niet gelijk is. Het HgCl_2 , dat in verschillende dezer reacties gebruikt wordt, heeft een zeer sterke dehydraterende werking.

Het is dus te verwachten, dat in sera met γ -globulinevermeerdering de uitvlokking bij lagere mercuri-ionen concentratie zal optreden dan in normale sera.

Voor wat betreft de invloed van het albuminegehalte, daarbij kan worden gewezen op de beschuttende werking, die in verband met het uitvlokkingsproces het ene colloïd op het andere kan uitoefenen.

Men verklaart dit phenomeen wel door absorptie van een sterker hydrofiele colloïd aan het zwakkere. Dit laatste zou daardoor een grotere stabiliteit verkrijgen, doordat het profiteert, zowel van de hydrosfeer, als van de sterkere lading

van het beschuttende colloïd en daardoor een grotere weerstand tegen uitvlokking vertoont.

De antagonistische werking van het serumalbuminegehalte en het γ -globulinegehalte, die men zowel bij de literatuurstudie als bij het eigen onderzoek in dit proefschrift nog meermalen zal tegenkomen, moet waarschijnlijk op deze wijze verklaard worden.

Voor wat betreft de gelvorming door formaline mag men eveneens aannemen, dat veranderingen teweeggebracht in de lading en in de hydratatie der colloïdale eiwitdeeltjes ook hier de beslissende factoren zijn en dat de verschillen in fysisch-chemische eigenschappen, die voor de verschillende serumeiwitten eerder werden onderstreept, ook in deze reactie zich laten gelden.

HOOFDSTUK II

ALGEMENE BESCHOUWINGEN OMTRENT HET VERGELIJKEN VAN „LABILITEITSREACTIES” MET DE GEGEVENS VAN HET VOLLEDIGE EIWITSPECTRUM

In het voorgaande hoofdstuk werd er in het kort op gewezen hoe ons inzicht in het mechanisme van reacties als die van MANCKE SOMMER en de formolgel-reactie, door theoretische overwegingen ontleend aan de colloïdchemie, en toegepast op de colloïdale oplossing van serumproteïnen, verdiept kan worden.

Deze wijze van doen is ongetwijfeld nuttig voor ons begrip van de genoemde reacties en stelde ons in staat, langs theoretische weg vast te stellen, welke eiwitfracties voor de afloop der verschillende reacties vermoedelijk bepalend zijn. Er werd echter reeds een andere methode genoemd, die ongetwijfeld praktischer is om ons hierbij behulpzaam te zijn en die berust op vergelijking der reacties met het eiwitspectrum van het betreffende serum.

Dat echter ondanks deze logische werkwijze de conclusies nog steeds in evolutie zijn, is allermint een gevolg van gebrek aan onderzoek in deze richting. Integendeel bestaat hierover een zeer uitgebreide literatuur.

Indien men deze echter nagaat blijken er twee factoren te zijn, die belemmerend hebben gewerkt.

Op de eerste plaats ontbrak het aan een constante manier van uitvoering der verschillende eenvoudige eiwitreacties. De techniek werd in de loop der jaren herhaaldelijk gewijzigd en het aantal modificaties is bijna even groot als het aantal onderzoekers, dat zich ermede bezig hield.

Daardoor waren de conclusies ook vaak uiteenlopend en in ieder geval onderling moeilijk vergelijkbaar.

Op de tweede plaats is ook de andere pijler van deze methode, n.l. de bepaling van het eiwitspectrum niet zo stevig als men wel zou wensen.

In de kliniek heeft de chemische bloedeiwitbepaling, berustende op eenvoudige uitzouting der diverse eiwitfracties met bepaalde zoutconcentraties en daarop volgende stikstofbepaling der filtraten, vooral de methode van HOWE (1921), zich grote populariteit verworven.

Wanneer men dergelijke methoden echter gaat gebruiken als vergelijkingsbasis, om te onderzoeken, van welke veranderingen in de eiwitverhoudingen in serum de reactie van TAKATA-ARA, de MANCKE-SOMMER reactie, de formolgel-reactie of veranderingen in de bezinkingssnelheid der erythrocyten afhankelijk zijn, dient men de in de kliniek gebruikelijke methoden van eiwitspectrum-bepaling wel kritisch te beschouwen.

Men voorkomt dan dat men, conclusies trekkende uit zulk een vergelijkend onderzoek, zich aan overwaarding van de als standaard gebruikte uitzoutingsmethode schuldig maakt, wat tot onderschatting van bovengenoemde eenvoudige

reacties, voor wat betreft de regelmatigheid van hun gebonden zijn aan bepaalde wijzigingen in de eiwitverhoudingen, zou kunnen leiden.

Immers, hoewel het wel vast staat, dat bijvoorbeeld de methode van HOWE in ervaren handen en uitgevoerd met de nodige voorzorgen, reproduceerbare resultaten geeft, wil dit echter geenszins zeggen dat de daarbij verkregen fracties identiek zijn met de in werkelijkheid in natuurlijk serum voorkomende, homogene, vrij scherp gekarakteriseerde, eiwitfracties.

Wanneer HOWE dan ook opgeeft, dat met een Na_2SO_4 concentratie van 215 gr/L de serumeiwitten te scheiden zijn in een „albumine”- en een „globuline”-fractie, dan dient men zich wel te realiseren, dat de bij deze werkwijze verkregen fracties in werkelijkheid nog mengsels zijn, zodat in de „albumine”-fractie zeker nog een gedeelte van het globuline aanwezig is, terwijl in de „globulinefractie” zeker een deel van het globuline niet meer voorkomt.

Het fundament voor de door HOWE aangegeven methode, waarmee hij een albumine-globuline scheiding meent tot stand te brengen bij een Na_2SO_4 concentratie van 215gr/L, wordt gevormd door een waarneming, die hij deed bij een onderzoek op 6 kalversera. Hij maakte hiervan oplosbaarheidscurven en stelde daarbij vast, dat bij een concentratie van 210-220 gr/L een plateau in de curven voorkwam. In deze zone bleek geen of zeer weinig eiwit neer te slaan, waaruit HOWE concludeerde, dat het globuline hier geheel was neergeslagen en daarboven een nieuw eiwit tot uitvlokking kwam.

In dit verband nu zijn de onderzoeken van MAJOR (1942, 1946) interessant. Op grond van theoretische overwegingen en van door hem gemaakte oplosbaarheidscurven van menselijk serum, zowel van „normale” als van pathologische gevallen, komt hij tot de volgende conclusies:

Van een constant voorkomen van een plateau in zijn curven is geen sprake, noch bij 210-220gr/L, noch bij enige andere concentratie.

Wel kon MAJOR, door zijn oplosbaarheidscurven op bepaalde wijze te differentiëren, in serum drie onderscheiden eiwitten herkennen en wel het „albumine”, met een precipitatiemaximum bij ongeveer 305gr/L Na_2SO_4 , het „euglobuline”, met een precipitatiemaximum bij ongeveer 145 gr/L en het „pseudoglobuline”, zonder duidelijk precipitatiemaximum en dat vermoedelijk veel minder homogeen is.

MAJOR komt verder tot de conclusie, dat indien men door enkelvoudige precipitatie deze drie fracties zo nauwkeurig mogelijk wil benaderen, men voor het neerslaan van het „euglobuline” een Na_2SO_4 -concentratie van ongeveer 190 gr/L moet kiezen en voor de albumine-globulinescheiding van 255 gr/L (in een latere publicatie wijzigt hij deze in resp. 185 en 268 gr/L).

MAJOR heeft ook wel aangetoond, dat de door HOWE opgegeven concentraties voor verdere onderverdeling der globulinefractie in pseudoglobuline II en I en euglobuline met 175 gr/L en 135 gr/L niet alleen willekeurig, maar vermoedelijk zelfs zeer slecht gekozen zijn en dat de daarbij verkregen fracties voor wetenschappelijk werk weinig betekenis hebben.

Ook bij het fractioneren met ammoniumsulfaat oplossingen bestaan dergelijke verschillen van mening en uit een en ander zal het duidelijk zijn, dat de door de verschillende schrijvers opgegeven „euglobuline”- en andere fracties allermindst identiek zijn. Zo benadert men het „euglobuline” van MAJOR het dichtst door het „euglobuline” en het „pseudoglobuline I” van HOWE bij elkaar te tellen.

Met een en ander dient men wel rekening te houden, indien men zijn weg zoekt in de hier weer te geven literatuur over vergelijkende onderzoeken tussen de verschillende indirecte eiwitreacties en eiwitspectrumbepalingen; verschillende tegenstrijdigheden vinden dan een gereede verklaring.

MAJOOR wijst verder op de gelijkenis tussen de door hem door differentiatie van zijn oplosbaarheidscurven verkregen diagrammen, waarbij hij uit de oppervlakte der toppen de waarden voor het albumine, het pseudoglobuline en het euglobuline kon berekenen en de door andere onderzoekers langs electrophoretische weg verkregen diagrammen.

Hij spreekt dan ook het vermoeden uit, dat het „euglobuline”, in de betekenis die hij er aan hecht, als de fractie die bij 185 gr/L Na_2SO_4 is neergeslagen, identiek is met het γ -globuline van Tiselius, zijn „pseudoglobuline” fractie, die neerslaat tussen 185-268 gr/L identiek met de som van het α - en β -globuline en zijn albumine fractie overeenkomt met het albumine der electrophorese.

Met alle waardering voor de door MAJOOR hiervoor opgesomde argumenten is een directe vergelijking met de electrophorese uiteraard het meest overtuigende bewijs.

Op 4 sera, een normaal en 3 pathologische, is dit onderzoek door hem verricht. De conclusie uit dit onderzoek is dat er geen absolute conformiteit bestaat tussen de resultaten van beide methodes, hoewel er een aanzienlijke correlatie is tussen de langs beide wegen verkregen fracties.

Ook SVENSSON (1941), die de resultaten van met ammoniumsulfaat als precipiterend zout verkregen uitkomsten vergeleek met de electrophorese, kwam tot de conclusie, dat er wel een groot parallelisme bestaat tussen electrophoresnelheid en oplosbaarheid der eiwitten, maar dat men toch met een over elkaar vallen, vooral in het pseudoglobulinegebied, bij de uitzoutingsmethode moet rekening houden, zodat geheel zuivere fracties door gefractioneerde uitzouting niet te bereiken zijn.

Wanneer men dus de literatuur over de onderzoeken, die door de verschillende schrijvers zijn gedaan, om de correlatie van reacties als de TAKATA-JEZLER, de MANCKE-SOMMER, de formolgelreactie en de bezinkingssnelheid der erythrocyten met bepaalde in het serum voorkomende wijzigingen in de eiwitverhoudingen kritisch wil volgen en tevens voor een juiste beoordeling van het later in dit proefschrift weer te geven eigen vergelijkend onderzoek, is het nodig, het volgende niet uit het oog te verliezen.

1. de door oudere schrijvers met behulp van de refractometer verkregen resultaten zijn voor dit doel al zeer weinig betrouwbaar.
2. de met enkelvoudige uitzouting verkregen waarden zijn geen zuivere fracties maar steeds mengsels, waarin, afhankelijk van de gebruikte methodiek, een bepaalde fractie sterk overheerst.
Het albumine, pseudoglobuline en euglobuline der verschillende schrijvers is niet altijd identiek, maar geheel afhankelijk van de door hen gebruikte methodiek.
3. Voor wat betreft de HOWE-fracties t.o.v. de electrophorese kan men grof genomen de volgende regel geven:
Het euglobuline bevat een deel van het γ -globuline.
Het pseudoglobuline I en II bevatten de rest van de γ -globulinen, een groot deel van de β -globulinen, en een deel van de α -globulinen.
Het albumine bevat het albumine der electrophorese met nog vrij veel α -globuline en zeer weinig β - en γ -globuline.
Het euglobuline en pseudoglobuline I tesamen genomen benaderen het γ -globulinegehalte vermoedelijk het dichtst.
4. voor wat betreft de fracties van MAJOOR; diens albumine, pseudoglobuline en euglobulinefractie benaderen resp. de albuminen, α -plus β -globulinen en de γ -globulinen der electrophorese het dichtst.

Indien nu, de bij verschillende te beschrijven onderzoeken verkregen eiwitspectra niet overeenkomen met de in natief serum aanwezige verhoudingen, zijn uiteraard de daaruit getrokken conclusies, ten opzichte van de hier besproken reacties eveneens, zij het meestal ten dele, onjuist.

Naarmate nu o.a. door de door MAJOR gewijzigde methode van HOWE en door de electrophorese, de eiwitspectrumbepalingen aan nauwkeurigheid wonnen, werkte dit ook verhelderend op de interpretatie der reacties.

In dit licht bezien zal men ook de oorspronkelijke verwarring beter begrijpen.

HOOFDSTUK III

LITERATUUR OVER DE VERGELIJKING VAN DE REACTIE VAN MANCKE-SOMMER MET HET EIWITSPECTRUM

In 1926 publiceerde MAKI TAKATA voor het eerst zijn reactie op het congres voor tropische geneeskunde te Tokio. In 1929 werd zij door JEZLER vereenvoudigd en in de kliniek der leveraandoeningen ingevoerd. In 1936 kwamen MANCKE en SOMMER met een modificatie, die ongetwijfeld een verbetering was, aangezien zij meer quantitatief is en beter gradueert; zij is sindsdien in menige kliniek populair geworden. *)

Reeds in zijn eerste publicatie gaf TAKATA als zijn opvatting, dat de bij zijn reactie blijkende vermeerderde vlokking sneiging berust op een verminderde colloidstabiliteit van het serum, tengevolge van een verandering in het albumine/globuline quotiënt door vermeerdering van het globuline.

JEZLER (1929, 1930) constateerde paralleliteit met het albumine/globuline quotiënt. Hij meende dat in al die gevallen, waarin het globuline meer dan 55 % van het totale eiwit uitmaakt, de reactie positief was. Albumine vermindering, zowel als globuline vermeerdering zouden dus de vlokking bevorderen.

Vele andere onderzoekers konden echter deze correlatie met het albumine/globuline quotiënt niet bevestigen (SKOUGE 1933, SCHINDEL 1934, RAPPOLT 1935, GOHR 1937) en anderen kwamen ertoe aan de serumeiwitten elke invloed te ontzeggen en stelden andere stoffen, zoals de lagere vetzuren, ammoniak, keton-

*) De reactie van MANCKE SOMMER, zoals die in dit onderzoek werd uitgevoerd, ziet er in schema gebracht als volgt uit:

Nummer der buisjes	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Pipetteer:								
serum c.c.	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
NaCl 0,9 % c.c.	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7
Na ₂ CO ₃ 10 % c.c.	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
HgCl ₂ 0,25 % c.c.	1,0	0,9	0,8	0,7	0,6	0,5	0,4	0,3
sublimaatconcentratie in mgr %	100	90	80	70	60	50	40	30

Na toevoeging van de reagentia worden de buisjes even geschud en 24 uur bij kamertemperatuur weggezet.

Na 24 uur wordt afgelezen en de uitslag der reactie opgegeven in het aantal buisjes, dat nog vlokking vertoont.

Troebling en opalescentie gelden niet als positief.

Deze reactie is principieel gelijk aan de reactie van TAKATA-JEZLER. Dezelfde reagentia worden gebruikt. Bij de reactie van TAKATA-JEZLER houdt men echter de hoeveelheid reagentia gelijk en voegt deze toe aan een reeks van met physiologische zoutsolutie progressief verdund serum.

Het 6e buisje in de reactie van MANCKE SOMMER komt overeen met het 4e buisje in de reactie van TAKATA-JEZLER, welk 4e buisje in deze laatste reactie voor het positief noemen van de uitslag doorslaggevend is.

lichamen, lipoiden voor de reactie verantwoordelijk. De proeven echter, waarmee men deze meningen meende te kunnen staven, kunnen de toets der critiek niet doorstaan en steeds weer kwam men op de eiwitten terug.

Ook kwalitatieve verschillen in de eiwitfracties menen sommige onderzoekers te hebben aangetoond. UCKO (1935, 1936) deelde mede, dat in zijn proeven de albuminen, verkregen uit TAKATA-negatieve sera, toegevoegd aan een globuline-oplossing, de reactie veel sterker remde dan albumine uit positieve sera afgezonderd. GLAS (1936) kon dit niet bevestigen, maar volgens hem waren, naast de hoeveelheid ook kwalitatieve veranderingen in het euglobuline beslissend.

Overeenstemming tussen deze en andere onderzoekers, die met combinaties van geïsoleerde eiwitfracties werkten, ontbreekt ten enenmale en afgezien van de zuiverheid hunner fracties waren de eiwitten in ieder geval lang en ingrijpend bewerkt, zodat het riskant lijkt hieruit gevolgtrekkingen te maken omtrent de reactie in natief serum.

Een belangrijke stap in de goede richting deed in 1937 GROS, toen hij de mening verkondigde, dat de invloed der globulinevermeerdering sterk afhankelijk is van het aandeel, dat de verschillende globulinefracties in de vermeerdering nemen. Hij gaf aan, dat een positieve reactie ontstond, bij vermeerdering van het euglobuline en het pseudo-globuline I, toename van het pseudo-globuline II was hiervoor niet nodig. Toename van het pseudo-globuline I alleen zou reeds voldoende zijn, euglobuline geeft echter een sterkere reactie.

In een latere publicatie (1938) stelde hij zijn conclusies aldus:

De TAKATA-JEZLER (en dus ook de MANCKE-SOMMER) is positief, indien:

1. er een zeer sterke globuline-toename is, waarbij een bepaalde verhouding der globulinefracties dan niet vereist is.
2. er een zeer sterke vermindering der albuminefractie bestaat, waarbij de globulinefractie dan van geen invloed is.
3. er een absolute toename van het globuline bestaat met een slechts geringe vermindering van het albumine, onder voorwaarde dat van de globulinefracties dan vooral het euglobuline en het pseudo-globuline I vermeerderd zijn.

In 1938 wijdde DE VRIES een proefschrift aan dit vraagstuk. Van 104 sera van patiënten met ver uiteenlopende ziekten en van 21 sera van normalen bepaalde hij het eiwitspectrum en deed tevens de reactie van TAKATA-JEZLER, de reactie van MANCKE-SOMMER, de formolgelreactie, de bezinkingssnelheid der rode bloedlichaampjes, voor een deel ook die in gedefibrineerd bloed. Voor zijn eiwitspectra bediende hij zich van de methode van HOWE.

Bij al zijn positieve reacties van TAKATA-JEZLER, waarbij uiteraard ook de reactie van MANCKE-SOMMER in 6 of meer buisjes vlokte, vond DE VRIES het albumine/globuline quotiënt verlaagd. Het omgekeerde ging echter niet op, een even sterk verlaagd quotiënt gaf niet noodzakelijk een positieve reactie en wel, niet in die gevallen waarin dit lage quotiënt uitsluitend op een vermindering van het albumine berustte.

Om nu verder tot zijn doel te komen, stelde DE VRIES grafieken samen van sera met een ongeveer gelijk albuminegehalte en ging na, hoe de reacties van TAKATA-JEZLER en MANCKE-SOMMER uitvielen bij de verschillende globuline fractie-waarden.

Uit deze grafieken kon hij de volgende feiten vaststellen:

1. er is verband tussen de sterkte der reacties en globulinevermeerdering.
2. er is verband tussen de sterkte der reacties en albuminevermindering.
3. globulinevermeerdering is geen waarborg voor een positieve reactie, zelfs niet bij zeer hoge waarden.

4. vooral euglobulinevermeerdering is sterk bevorderend voor een positieve reactie.
5. positieve reacties kunnen ook uitsluitend berusten op sterke vermeerdering van pseudo-globuline I.
6. pseudo-globuline II bevordert de reactie niet.

DE VRIES nam ook proeven met mengsels van sera, waarvan hij de eiwit-verhoudingen kende. Zodoende kon hij allerlei combinaties maken, bijvoorbeeld een reeks met gelijk albuminegehalte, afdalend globulinegehalte en desondanks stijgend euglobulinegehalte. In deze reeks zag hij de reactie van MANCKE-SOMMER stijgen van 1—8 buisjes. De slotconclusie van DE VRIES luidt dan ook aldus:

De uitslag van de reacties van TAKATA-JEZLER en MANCKE-SOMMER is een uitdrukking voor een verandering in de samenstelling van het serum-eiwit, en wel wordt de reactie sterker naarmate het albuminegehalte daalt, euglobuline en pseudo-globuline I toenemen, waarbij het euglobuline de reactie meer bevordert dan pseudo-globuline I. Pseudo-globuline II bevordert de reactie niet, kan misschien zelfs remmen.

MAJOOR (1942) noemt de conclusie van DE VRIES niet geheel juist. Immers wat DE VRIES voor pseudo-globuline I hield, bestond volgens MAJOOR voor het grootste gedeelte eveneens uit euglobuline.

De conclusie moet volgens MAJOOR dan ook voortaan luiden:

De reacties van TAKATA-JEZLER en MANCKE-SOMMER vallen in de lichaams-vloeistoffen positief uit, als het albuminegehalte daalt en het euglobulinegehalte duidelijk is toegenomen.

In 1946 bestudeerde VERSCHURE tenslotte het probleem op soortgelijke wijze als DE VRIES, met dit verschil echter, dat hij in plaats van de uitzoutingsmethode, de electrophorese gebruikte om de eiwitverhoudingen in de door hem onderzochte sera te bepalen.

Hij vergeleek zijn eiwitspectra met de resultaten der Grostitratie. Deze reactie berust nu op hetzelfde principe als de TAKATA-JEZLER en MANCKE-SOMMER, namelijk het uitvlokken der serum-eiwitten door sublumaat. In hetzelfde proef-schrift toont VERSCHURE de nauwe correlatie dezer drie reacties aan, zodat zijn conclusies voor de Grostitratie gelijkelijk zouden gelden voor de reacties van TAKATA-JEZLER en MANCKE-SOMMER.

Allereerst onderzocht VERSCHURE de vlokking-sneiging der electrophoretisch zuiver geïsoleerde eiwitfracties. Deze vlokking bleek in een oplossing van γ -globuline reeds bij toevoeging van 0,1 cc Hayemse vloeistof op te treden, terwijl zij met 2,5 cc. in een albumineoplossing nog niet waarneembaar was.

Het γ -globuline staat bij de uitvlokking klaarblijkelijk op de voorgrond, maar de uitslag der verschillende serumvlokking-reacties kan niet uitsluitend afhankelijk zijn van het gehalte aan γ -globuline van het serum, want bij vergelijking van de uitslagen der reacties met deze γ -globulinegehalten vond VERSCHURE een onvoldoende correlatie. Teneinde nu na te gaan, of het albumine een beschermende werking op het γ -globuline uitoefent, werden mengreeksen van beide fracties gemaakt. Het bleek daarbij dat toevoeging van albumine de vlokking-sneiging van het γ -globuline deed afnemen. Hieruit concludeerde VERSCHURE dat de vlokking minstens afhankelijk is van het albumine en het γ -globuline en wel in dien zin, dat albuminevermindering en γ -globulinevermeerdering beide de reactie bevorderen.

VERSCHURE meent verder dat, wanneer nu de vlokking uitsluitend bepaald wordt door beide genoemde factoren, de uitslag van de Grostitratie parallel moet lopen met de grootte van het quotiënt albumine/ γ -globuline.

Inderdaad bleek dit voor de door hem electrophoretisch onderzochte sera uit te komen. VERSCHURE vond daarbij geen enkele reden, om kwalitatieve veranderingen van de serumeiwitstoffen aan te nemen, of om deze in de verklaring van het mechanisme der reacties te betrekken.

Zijn conclusie luidt dan ook:

1. het quotiënt albumine/ γ globuline bepaalt de vlokkiningsneiging van een serum met sublimaat.
2. met de reactie van TAKATA en van MANCKE-SOMMER bepaalt men de verschuiving van het albumine naar het γ -globuline wat hoeveelheid betreft, m.a.w. men bepaalt de „linksverschuiving van het eitwitspectrum”.

Deze op electrophoretisch onderzoek gebaseerde conclusies komen goed overeen met die van MAJOOR en de VRIES, indien men de, in de inleidende algemene beschouwingen van het vorige hoofdstuk gegeven richtlijnen voor onderlinge vergelijking van langs de weg der uitzoutingsmethode en langs die der electrophorese verkregen gegevens, in aanmerking neemt.

HOOFDSTUK IV

ENIGE OPMERKINGEN NAAR AANLEIDING VAN DE LITERATUUR OVER HET VERBAND VAN HET EIWITSPECTRUM MET DE BEZINKINGSSNELHEID DER ERYTHROCYTEN

Sinds de klassieke onderzoeken van FAHRAEUS en WESTERGREN is het bepalen van de bezinkingssnelheid der rode bloedlichaampjes tot de meest toegepaste bloedreactie in het klinische laboratorium geworden.

Over deze reactie is een eindeloze reeks van publicaties verschenen zonder dat men kan zeggen dat heden ten dage het probleem geheel is opgelost. Ook voor deze reactie is in de loop der tijden door vergelijking met de in het bloed aanwezige eiwitverhoudingen getracht uit te maken, welke rol de verschillende proteïne fracties in het beloop van het bezinkingsproces spelen.

Dat gebleken is, dat dit proces afhankelijk is van een groot aantal bijfactoren, die remmend of bevorderend werkzaam kunnen zijn, maakt het trekken van conclusies betreffende de invloed van de proteïnen niet gemakkelijker.

FAHRAEUS (1918) was een der eersten, die wees op de betekenis van de onderlinge quantitatie verhoudingen der serum eiwitten. Het bleek hem, dat de bezinkingssnelheid, eigenlijk dus de neiging tot aggregaatvorming der erythrocyten, het grootst was in een fibrinogeenoplossing, minder in een oplossing van serumglobulinen en het geringste in een albumineoplossing. Vergelijking der bezinkingssnelheid met de eiwitspectra door een groot aantal onderzoekers bevestigden deze waarneming.

Door BENDIEN en SNAPPER (1931-1932) werden bij 119 patiënten de B.S. vergeleken met het volgens HOWE bepaalde eiwitspectrum (albumine-globuline), het fibrinogeengehalte en het celvolume. Zij kwamen, door de uit dit onderzoek verkregen gegevens, tot het opstellen van een empirische mathematische formule, waaruit zij de B.S. konden berekenen. Naast enige invloed van de kleurindex, vonden zij als voornaamste factoren het celvolume, dat indien het afnam de bezinkingssnelheid bevorderde, en vooral de plasmaproteïnen, waarvan het fibrinogeen een veel sterkere bevorderende invloed bleek te bezitten dan het globuline. Een eenvoudige vergelijking van de bezinkingssnelheid in citraatbloed en gedefibrineerd bloed toont trouwens de juistheid dezer opvatting reeds aan.

GORDON en WARDLEY (1943) hebben op grond van proeven met geïsoleerde proteïne fracties en mengsels daarvan, de bezinkingssnelheidsbevorderende werking der diverse fracties trachten te berekenen. Zij kwamen tot de conclusie, dat achtereenvolgens voor het fibrinogeen, het euglobuline, het pseudoglobuline en het albumine deze werking zich verhield als $100 : 20 : 2 : 1\frac{1}{2}$.

Een enigszins nieuw geluid kwam van SHEDLOVSKY en SCUDDER (1942) die, zij het op vrij kleine schaal, electrophoretisch verkregen gegevens omtrent bloed eiwitten vergeleken met de uitkomsten van de bezinkingssnelheid. Zij merken op, dat bij ontstekingsprocessen van enige uitgebreidheid of weefseldestructie de

α -globulinen evenals de bezinkingssnelheid der rode bloedlichaampjes gaan stijgen. In hun grafiek verkregen zij een minstens even goede correlatie van de B.S. met het α -globulinegehalte als met het fibrinogeengehalte.

Volgens hen zou naast het fibrinogeen ook vooral het α -globulinegehalte van invloed zijn op de snelheid van het bezinkingsproces.

Samenvattend mag men concluderen dat in die gevallen waar het celvolume niet al te zeer van de norm afwijkend is, de bezinkingssnelheid der rode bloedlichaampjes practisch van de samenstelling der plasmaproteïnen afhankelijk is en wel in hoofdzaak van het fibrinogeen en in mindere mate van het globulinegehalte.

Dit feit verklaart waarom de bezinkingssnelheid der erythrocyten zijdelings bij dit onderzoek betrokken werd.

HOOFSTUK V

LITERATUUR OVERZICHT OMTRENT HET VERBAND TUSSEN DE FORMOLGELREACTIE EN ENIGE VAN HAAR MODIFICATIES MET HET EIWITSPECTRUM

In 1920 raakte in het Institut Bactériologique te Lyon, tengevolge van een ontploffing, de ijskast defect. Men trachtte toen door toevoeging van enkele druppels formol de ter verwerking gereedstaande sera te conserveren. Tot hun verbazing zagen Gâté en PAPACOSTAS de volgende dag, dat een aantal der sera een vaste consistentie had gekregen, m.a.w. van de sol- in de gel-toestand was overgegaan. Dit nu bleken de WASSERMANN-positieve sera te zijn. Zij meenden hiermede een nieuwe lues-reactie te hebben gevonden, die in staat zou blijken te zijn, de WaR te vervangen. *)

In 1921 vond NAPIER, onder soortgelijke omstandigheden, dezelfde reactie voor Kala-Azar, onafhankelijk van bovengenoemde Fransen. Bij deze ziekte werd het gel bovendien wit en ondoorschijnend, „als het wit van een hard gekookt ei”, reden waarom LLOYD en PAUL bij de Kala-Azar later spreken van de formol-leuco-geltest. Al spoedig bleek de formolgelreactie ook bij allerlei andere ziekten positief te kunnen uitvallen, terwijl van een parallel gaan met de reactie van WASSERMANN geen sprake bleek te zijn.

Dezelfde moeilijkheden, die we in de historie van de reactie van TAKATA-ARA en de reactie van MANCKE-SOMMER tegenkwamen, doen zich nu verder ook hier voor. Verschillen in techniek gaven verschillen in resultaten en daarom bij onderlinge vergelijking allerlei tegenstrijdigheden. Ter illustratie bijvoorbeeld de uitkomsten, zoals die voor de syphilis worden opgegeven. Oorspronkelijk gaven de ontdekkers der reactie voor lues 100 % positieve bevindingen op, in een latere publicatie geven zij de volgende cijfers: Lues I 50 %, L. II 76 %, L. III 68 %. Daartegenover staan andere onderzoekers, die bijvoorbeeld opgeven, slechts in 3—10 % der seropositieve zekere luesgevallen een positieve reactie te hebben waargenomen.

Het is duidelijk dat verschillen in techniek hiervan de oorzaak moeten zijn. Zo wisselen bij verschillende onderzoekers de hoeveelheden toegevoegde formol. Gebruikt werd formol van verschillende concentraties; sommigen werkten met geneutraliseerde formol, anderen met handelsformaline, welke zuur reageert.

*) Voor deze reactie werd in dit onderzoek de techniek gebruikt, zoals die o.a. in het proefschrift van de Vries (1938) wordt opgegeven. Aan 1 cc. serum worden twee druppels 40 % geneutraliseerde formol toegevoegd en het mengsel wordt even geschud.

De reactie werd afgelezen na 24 uur en positief genoemd, indien zich een gel gevormd had van een zodanige consistentie, dat bij omkeren van de buis de massa er niet uitliep.

Was de consistentie die van een zeer trage gelei-achtige massa, die zich moeizaam naar beneden bewoog, dan werd het resultaat als plus-minus aangeduid.

Zeer verschillend is ook de afleestijd; Gâté en PAPACOSTAS na 24 uur, KUERTEN na 2 uur, BING na 3 uur, GUTMAN en WISE na 5 minuten, 2 uur en 24 uur.

Aangezien nu de tijd bij deze reactie een wezenlijke factor is, verklaart dit verschil in afleestijd alleen reeds veel van de ontstane verwarring.

Op welke veranderingen in het serum berust nu het feit, dat bepaalde pathologische sera een positieve formogelreactie geven?

De ontwerpers der reactie vermoedden reeds, dat de bloedeiwitverhoudingen beslissend waren voor de afloop. Wel zijn voor de formogelreactie in de loop van de tijd andere stoffen dan de serumproteïnen genoemd, echter zonder dat deze opvattingen stand konden houden.

De ontwikkeling van ons inzicht vertoont grote gelijkenis met het reeds bij de MANCKE-SOMMER uiteengezette. Ook hier zijn dezelfde belemmerende factoren werkzaam geweest, te weten onvolmaaktheden en wisselende methoden in de techniek van het scheiden der verschillende eiwitfracties.

NAPIER (1921) achtte de uitslag der reactie afhankelijk van het euglobulinegehalte. Hij precipiteerde met 33 % $(\text{NH}_4)_2 \text{SO}_4$ en vond in het door dialyse van het zout bevrijde filtraat de reactie negatief. Het „euglobuline” loste hij op in 5 % NaCl en hierin verkreeg hij een positieve reactie. Hij geeft echter niet de sterkte der zo verkregen „euglobuline”-oplossing op.

SPACKMAN (1921) stelde eveneens het euglobuline verantwoordelijk. KUERTEN (1922) merkte op, dat sera die rijk waren aan globulinen een sterke F.G. reactie gaven, en dat oplossingen van globulinen en albuminen zich verschillend t.o.v. formol gedroegen. Toen hij later (1928) de reactie bestudeerde bij gevallen van endocarditis lenta kwam hij tot de conclusie, dat speciaal de euglobulinefractie voor de reactie verantwoordelijk was.

REINER en MARTON (1923) bevestigden dat globulinerijke sera gemakkelijker door formol in de geltoestand waren te brengen. BRAMACHARI en SEN (1923), RAY (1924) en CHOPRA en CHOUDHURY (1929) legden weer de nadruk op het euglobuline, evenals LLOYD en PAUL (1928). Indien deze laatste het euglobulinegehalte van negatieve sera kunstmatig vermeerderden, door toevoeging van euglobulinen, werden deze sera F.G. positief.

GUTMAN en WISE (1936) vonden in sera, met een globulinegehalte groter dan 50 gr/L, gelvorming binnen 5 minuten; met meer dan 40 gr/L, gelvorming binnen 2 uur. In sera, met een globulinegehalte van 34-40 gr/L was de reactie nu eens positief, dan weer negatief en beneden 34 gr/L was de reactie constant negatief. Zij vonden dus een vrijwel volledig samengaan en parallel lopen met de hyperglobulinaemie.

In gevallen van hyperpseudoglobulinaemie zagen zij een even sterke reactie als bij hypereuglobulinaemie (multipel meylom).

Bezien we echter de door hen gebruikte techniek van eiwitfractionering dan moet hun pseudoglobulinefractie nog een aanzienlijke hoeveelheid euglobulinen bevat hebben. (zie MAJLOOR).

JERSILD (1936) publiceerde ervaringen bij myeloompatiënten, waar ondanks sterke hyperglobulinaemieën, een negatieve formogelreactie werd gevonden, zelfs in een geval met 52 gr/L globuline.

Volgens hem berustte dit op het feit, dat in die gevallen een sterke hyperpseudoglobulinaemie bestond.

BING (1937) zag ook in al zijn gevallen van positieve F.G. reactie een sterke hyperglobulinaemie. Hij stelde echter een volkomen gebrek aan correlatie vast tussen de mate van hyperglobulinaemie en de tijd, waarin de gelvorming optrad, dit in tegenstelling met de conclusies van GUTMAN en WISE. Dit deed hem het

vermoeden uitspreken dat slechts een deel der globulinefractie, n.l. het euglobuline, voor de afloop der reactie bepalend is.

DE VRIES (1938) heeft in zijn reeds eerder aangehaald onderzoek, waarbij hij van 125 sera het eiwitspectrum bepaalde en dit vergeleek met de uitslag van een aantal op die sera gedane reacties, ook de F.G. reactie hierin betrokken. Bij dit materiaal waren 28 sera met een positieve formolgelreactie.

Uit deze vergelijking en uit proeven met mengsels van sera, kwam hij tot de volgende conclusie:

Een positieve F.G. wijst op een globulinegehalte van 37 gr/L of hoger, een negatieve reactie wijst op een globulinegehalte van 36 gr/L of lager. Tussen 36 en 37 gr/L kan de reactie zowel positief als negatief uitvallen. De verhouding der globulinefracties speelt geen rol, alleen het totaal-globuline is beslissend. Albumineverlaging heeft nauwelijks enige invloed, misschien wordt de reactie er iets door bevorderd.

Waar DE VRIES namelijk in zijn tabel de positieve reacties rangschikt naar de tijd, waarin de gelvorming optrad, wat enigszins een maat geeft voor de sterkte der reactie, vinden we diverse sera, waarin de gelvorming vroeger optreedt dan de hoogte van hun globulinegehalte t.o.v. andere zou doen vermoeden. Dit nu waren sera met een laag albuminegehalte. Niet bij alle sera, met een laag albuminegehalte ging dit echter op.

Ook deze onderzoeken dragen uiteraard de sporen van een eventueel onjuiste scheidingstechniek.

Wanneer DE VRIES spreekt over „totaalglobuline” bedoelt hij hiermede die eiwitten die worden neergeslagen by een Na_2SO_4 concentratie van 215 gr/L. Het is dus duidelijk dat de „totaalglobulinen” van DE VRIES niet zo heel veel van de „euglobulinen” van MAJOR zullen verschillen, althans deze dichter benadert dan de werkelijke totaalglobulinen, waarvoor het precipitatie eindpunt volgens MAJOR bij ongeveer 268 gr/L zou gelegen zijn.

Vergelijkt men, in de door DE VRIES gegeven tabellen de uitslag van de formol-gelreactie met de som van zijn „euglobulinen” en „pseudoglobulinen I”, waarmede men dus die eiwitten heeft, die bij een Na_2SO_4 concentratie van 175 gr/L zijn neergeslagen en welke concentratie eveneens vrij dicht bij de door MAJOR aangegeven concentratie voor de euglobulinescheiding ligt, dan blijkt ook met deze „fractie” een vrijwel even goede correlatie voor de formol-gelreactie te bestaan, als met de „totaalglobulinen” van DE VRIES.

Men komt dan tot een grenswaarde voor de F.G. reactie bij ongeveer 31 gr/L pseudoglobuline I plus euglobuline volgens HOWE.

Een uitzondering vormen op deze correlatie dan echter enige sera uit de tabel van DE VRIES, welke lijders betroffen aan multipele myelomen. Men mag echter aannemen, dat men bij deze ziekte bij een onderverdeling der globulinefractie volgens HOWE het spoor geheel bijster raakt.

Om dezelfde reden waarom MAJOR de conclusie van DE VRIES omtrent de reactie van MANCKE-SOMMER wijzigde, had hij dit evenzo met de conclusie van DE VRIES betreffende de formol-gelreactie kunnen doen. Men zou dan ook kunnen verwachten dat bij een fractionering volgens MAJOR de gelvorming door formalinetoevoeging eerder van het euglobulinegehalte afhankelijk zou blijken te zijn.

De meest recente onderzoekers komen dan ook weer meer op de euglobulinefractie terecht.

Zo onderzochten STRAUSS en KAUNITZ (1944) de invloed van de diverse serum-proteïne fracties op de F.G. reactie nader, door haar uit te voeren in oplossingen

van verschillende concentraties van geïsoleerde fracties in physiologisch zoutsolutie, alles bij een constant gehouden temperatuur en pH.

Uit de door hen verkregen gegevens zij het volgende naar voren gebracht:

Een 5 % albumine-oplossing gaf geen gelvorming, zelfs niet na 90 uur. Een 5 % pseudoglobuline-oplossing gaf gelvorming, maar eerst na 90 uur. Een 4,1 % euglobuline-oplossing werd reeds na 2 minuten vast, een 2½ % oplossing na 5 uur, een 2 % na 8 uur, een 1½ % oplossing na 24 uur.

Maakten zij een mengsel, dat 5 % albumine en 5 % pseudoglobuline bevatte, dan trad gelvorming in na 20 uur. Deze versnelling verklaren zij als „a simple addition phenomenon”.

Geheel anders werd echter het resultaat wanneer zij combinaties maakten van albumine en euglobuline.

De 4,1 % euglobuline-oplossing, die na 2 minuten vast werd, deed zulks eerst na 60 minuten, indien de oplossing, behalve het euglobuline ook 3,2 % albumine bevatte.

De 2 % euglobuline-oplossing, die na 8 uur in de gelvorm overging was, indien zij tevens 4 % albumine bevatte, na 24 uur nog vloeibaar.

STRAUSS en KAUNITZ concluderen dan ook, dat het albumine t.o.v. het euglobuline werkt als een typisch „protective colloïd” en dat m.a.w. albumineverlaging de reactie versnelt.

Zij merkten eveneens op, dat deze remmende werking van het albumine een limiet heeft; bij een 6,2 % oplossing van euglobuline kon door 2,5 % albumine geen vertraging meer worden opgemerkt.

Tenslotte heeft VERSCHURE (1946) in het feit, dat aan de uitzoutingsmethoden ter bepaling van het eiwitspectrum, vooral wat betreft een nauwkeurige bepaling van de globulinefracties, de reeds meer genoemde fouten kleven, aanleiding gevonden, ook het mechanisme van de F.G. reactie nog eens te bestuderen met behulp van de juistere gegevens omtrent de eiwitverhoudingen, zoals die door de electrophorese verkregen waren. Zijn materiaal is echter klein, 21 sera, waarvan 7 een positieve F.G. reactie hadden.

Hij merkt op dat, indien de conclusie van DE VRIES geheel juist is, er een rechtstreeks verband moet gevonden worden tussen de totaal-globulineconcentratie en de uitslag der F.G. reactie. Aangezien bij de methode van HOWE steeds te weinig globuline wordt gevonden, moest de grensconcentratie voor een positieve F.G. reactie, die DE VRIES op gaf bij 37 gr/L, bij langs electrophoretische weg verkregen gegevens hoger liggen.

Dit nu bleek hem inderdaad het geval, de grens lag ongeveer bij een globulineconcentratie van 43 gr/L, maar bovendien bleek dat er sera waren, die ondanks een totaalglobuline boven deze grens, toch een negatieve reactie gaven. Dit nu waren sera, waarin het γ -globuline in de globulinevermeerdering slechts een gering aandeel had.

VERSCHURE kreeg dan ook uit zijn weliswaar kleine tabel sterk de indruk, dat de F.G. reactie positief wordt, wanneer de γ -globulinen een bepaalde waarde overschrijden, en wel wanneer de γ -globulineconcentratie groter is dan 26 gr/L. Naar de mening van VERSCHURE speelt het albuminegehalte geen rol.

Uit de studie van de literatuur over de invloed van de serumproteïnen op de uitslag van de formogelreactie mag men dus wel de conclusie trekken dat het globulinegehalte, met name het euglobulinegehalte van een serum voor een eventueel positieve reactie verantwoordelijk is, of indien met het spectrum electrophoretisch bepaalt, het γ -globulinegehalte.

De formogelreactie is dus een maat voor deze fracties, beter dan de reactie van TAKATA-JEZLER en MANCKE-SOMMER, aangezien zij niet zozeer zou worden beïnvloed door een tweede factor als albuminevermindering.

Indien we ons echter beperken tot het aflezen van de reactie na 24 uur en ons houden aan het criterium al of niet gelvorming, zijn de inlichtingen, die de reactie ons geeft, vrij karig. Zij verdeelt dan namelijk slechts de onderzochte sera in twee soorten, waarvan bij de ene het euglobuline (γ -globuline) gehalte bóven, bij de andere ónder een bepaalde grens gelegen is.

Het is daarom begrijpelijk dat de literatuur uitwijst, dat het niet aan pogingen ontbroken heeft, deze reactie meer op haar sterkte te waarderen, m.a.w. haar meer quantitatief te maken. Zodoende zou men dan nog nader over het (eu)globuline (of γ -globulinegehalte) worden ingelicht. Op verschillende wijzen is men daarbij te werk gegaan.

1. door de *tijd* te bepalen, die in geval van een positief reagerend serum verstrijkt, alvorens de geltoestand is bereikt.
2. door naast de viscositeitsverandering, de verandering in de opaciteit te beoordelen, om daaruit nadere gegevens te kunnen putten.
3. door bij sera, waarin weliswaar na 24 uur de geltoestand niet was bereikt, toch de eventueel wel opgetreden verandering in viscositeit te schatten.
4. door bij positieve sera de reactie uit te voeren op een reeks buisjes van, met fysiologisch zout, geleidelijk verder verdund serum.

ad. 1).

Vele onderzoekers lazen daarom hun reacties af op verschillende tijdstippen, bijvoorbeeld na 5, 15, 60 en 120 minuten en verder na 6, 12, 18 en 24 uur. Op deze wijze konden zij dan differentiëren tussen zeer sterke, matig sterke en zwak positieve reacties.

BING (1937) zag geen parallelisme tussen de tijd waarin de gelvorming optrad en de mate van globulinevermeerdering.

DE VRIES (1938) zag in het algemeen wel een goede correlatie tussen de tijdsfactor en de mate van hyperglobulinaemie, echter niet bij alle sera.

Dit zegt echter m.i. weinig en kan even goed gelegen hebben aan het feit dat zij vergeleken met een „laboratoriumfractie” die allerminst met een in werkelijkheid in natuurlijk serum voorkomende fractie identiek is. Juist indien men een reactie als de formogel quantitatief gaat uitvoeren, komen gebreken in de correlatie met een bepaalde fractie veel duidelijker aan het licht, dan wanneer men zich houdt aan de oorspronkelijke wijze van uitvoering, gelvorming in 24 uur of niet. In het algemeen kan men zeggen, dat het bij frequente uitvoering van de reactie treffend is, dat bij sterk positieve sera de gelvorming in veel kortere tijd tot stand komt en mijn indruk is, dat de tijd dan ook een goede maat is voor de sterkte van een positieve reactie.

Er is echter een praktisch bezwaar tegen het verder gebruik van de tijdsfactor, gelegen in de noodzaak herhaaldelijk en op gezette tijden af te lezen. Bovendien helpt ons deze wijze van doen alleen in gevallen van positieve reacties.

ad 2).

Verandering in de opaciteit treedt inderdaad vaak op, met als uiterste een gel, die er uit ziet „als het wit van een hard gekookt ei”.

NAPIER hechtte aan dit verschijnsel wel waarde en sommige Brits-Indische onderzoekers meenden zelfs, omdat het bij de Kala-Azar zo duidelijk aanwezig is, een voor deze ziekte specifiek pathologisch eiwit hiervoor verantwoordelijk te moeten stellen. GUTMAN en WISE (1936) lieten bij de beoordeling van de

graad van positiviteit der reactie, de verandering in opalescentie ook een rol spelen, DE VRIES vond dit verschijnsel waardeloos, BIGURIA en FOSTER (1941) vonden geen constante relatie tussen opaciteit en globulinegehalte.

ad 3).

Vrijwel alle onderzoekers, die de uitslag der F. G. reactie nader quantitatief willen aflezen gaan als volgt te werk.

In de sera, die weliswaar niet voldoen aan het criterium voor een positieve reactie (een gel, van zodanige consistentie, dat bij omkeren van het buisje de massa er niet uitloopt), trachten zij toch de plaats gehad hebbende verandering in de viscositeit van het serum te schatten. De verschillende onderzoekers, die zich in laboratorium en kliniek speciaal met de reactie bezig hielden, hebben meestal een eigen schema, voor hen zelf vermoedelijk enigszins bruikbaar, maar moeilijk reproduceerbaar en met een grote subjectieve factor in de beoordeling. GUTMAN en WISE ijkten en beoordeelden hun reacties aldus:

—	geen viscositeitstoename	}	globuline 34 gr/L of minder.
+	iets toegenomen viscositeit		
++	zeer visqueus	}	globuline 34-40 gr/L.
+++	bijna vast		
++++	vast (gel)		globuline 40 gr/L of hoger.

WESTER, SCULL en PEMBERTON (1940) onderscheidten, bij een onderzoek van verschillende vormen van arthritis, 6 graden:

- 0 — geen verandering in viscositeit
- 1 — enige " " "
- 2 — duidelijke " " " (als „S.A.E. No. 30 motor oil”)
- 3 — gedeeltelijke gel
- 4 — bijna compleet („similar to jelly”)
- 5 — complete gel („no vibration”)

Het zal duidelijk zijn, dat een dergelijke waardering der reactie, waarvan ter illustratie een paar voorbeelden werden gegeven, een grote subjectieve factor in zich bergt en zeker geen onderling vergelijkbare resultaten geeft.

ad. 4.)

Betreft het nu echter een duidelijk positieve reactie met complete gel, dan kan men door het serum te gaan verdunnen en hierop de reactie uit te voeren, zich verder quantitatief oriënteren.

Het was namelijk reeds lang bekend, dat men positieve sera, vaak reeds door geringe verdunning negatief kon maken.

BESSEMANS (1922), GUTMAN en WISE (1936), en BING (1937) deden waarnemingen in deze richting. HENLEY (1923) gaf aan, dat sera, verdund met physiologische zoutsolutie langer F.G. positief bleven, dan indien hij gewoon water ter verdunning gebruikte.

Gebruik makende van verdunning der sera met duidelijke hyperglobulinaemie, ontwierpen BIGURIA en FOSTER (1941) een gemodificeerde F.G. reactie, waarmee zij opgeven, het globulinegehalte, althans in sera waarin dit flink is toegenomen, te kunnen berekenen.

Zij maakten van serum een verdunningsreeks met physiologische zoutsolutie, de buisjes bevatten achtereenvolgens 1, 0,96, 0,92, 0,88 enz. serum, dat tot 1 cc

met physiologisch zout werd aangevuld. Zij gingen dan na, tot in welk buisje de reactie positief bleef. Zij veranderden verder ook de afleeswijze van de St.F.G.R. en namen als criterium een zodanige viscositeitstoename, dat indien zij na 24 uur, door krachtig schudden, luchtbelletjes in de vloeistof brachten, deze niet meer naar de oppervlakte stegen, maar in de massa bleven hangen. Dit punt noemden zij het „stationary bubble end-point” der reactie.

Vertoonde zelfs het eerste buisje geen „stationary bubble”, dan gingen zij nog na, of in dit buisje de luchtbelletjes wellicht traag en moeizaam naar de oppervlakte stegen.

Het beoogde voordeel van deze afleestechiek is duidelijk. De drempelwaarde der reactie wordt er een weinig door verlaagd, en hun quantitative F.G. reactie werd daardoor ook bruikbaar voor sera, die volgens het geldende criterium voor de standaard F.G. reactie nog niet geheel aan een positieve reactie toe waren. De nadelen zijn echter ook aanwezig. Het oude criterium is veel duidelijker. Het aflezen van de „stationary bubble” gaat, naar mij bleek, veel minder gedeceideerd en zeker, wanneer BIGURIA en FOSTER spreken over de waardering van die buisjes, waarin de luchtballen „very slowly” rijzen, wordt de aflezing weer erg subjectief.

BIGURIA en FOSTER vergeleken nu de resultaten van hun gemodificeerde quantitative F.G. reactie met het globulinegehalte, bepaald volgens een iets gewijzigde methode van HOWE (concentratie Na_2SO_4 225 gr/L.) Zij verklaren, dat bij herhaalde waarneming hun gebleken was, dat het „stationary bubble end point” overeen kwam met een globulineconcentratie van 31 gr/L, terwijl bij trage en moeizame rijzing der luchtbelletjes het globulinegehalte lag tussen 29 gr/L en 31 gr/L. Naar gelang de verdunning in het betreffende buisje, waarin zij de „stationary bubble” aantroffen, berekenden zij door een eenvoudige omrekening het globulinegehalte van het onderzochte serum. Zij vergeleken nu van 19 sera de op hunne wijze verkregen globulinegehalten met die, gevonden volgens HOWE, brachten deze in tabel en trokken hieruit de volgende conclusie:

De verschillen in globulinegehalten, op beide wijzen bepaald, varieerden van 0,1 tot 5,7 gr/L, gemiddeld over de 19 sera 2,2 gr/L. Zij merkten op: „This error is similar to that of the HOWE method itself”.

Op het eerste gezicht ziet dit er werkelijk zeer aanlokkelijk uit, maar bij nadere critische beschouwing, ook van de door BIGURIA en FOSTER in hun tabel gegeven cijfers, is het volgende aan te merken:

1. het aantal der onderzochte sera is gering, de 19 sera zijn van 13 verschillende patiënten, van 6 werd namelijk de bepaling met enige dagen tussenpauze tweemaal gedaan.
2. men kan de gegevens uit hun tabel ook anders bezien, bijvoorbeeld door twee sera naast elkaar te stellen, waarin met de methode van HOWE een globulinegehalte gevonden werd van respectievelijk 32 en 33,5 gr/L en waar de reactie van BIGURIA en FOSTER uitwees resp. 29 en 39 gr/L. Twee andere sera hadden, vgl. de gemodificeerde F.G. reactie beide 37 gr/L, volgens HOWE echter resp. 33,8 en 39,3 gr/L globuline.

BIGURIA en FOSTER hebben ons m.i. dan ook alleen laten zien, dat het mogelijk en wenselijk is de F.G. reactie voor positief reagerende sera quantitatief uit te voeren, maar een critische beschouwing der door hen verkregen resultaten bij vergelijking met de volgens HOWE bepaalde „globulinefractie” leidt tot de conclusie, dat de correlatie maar matig is. Na hetgeen door verschillende onderzoekers omtrent deze „globulinefractie” is opgemerkt en waarover in een ander

hoofdstuk een en ander werd medegedeeld, behoeft dit echter in het geheel niet tegen hun quantitatieve formolgelreactie te pleiten.

Twee jaar later (1943) breidden BIGURIA en FOSTER dit onderzoek uit, opdat zij ook sera met een slechts geringe globulinevermeerdering zouden kunnen beoordelen. Met gebruikmaking van een door hen geijkte formule, zou het mogelijk zijn, het globulinegehalte van elk serum te berekenen, door het met een bepaalde kleine hoeveelheid formol te behandelen en daarna langs viscosimetrische weg de viscositeit te bepalen. Het totaal-proteïne bepaalden zij met de „falling drop”techniek (KAGAN 1938) en het albuminegehalte door het globulinegehalte van het totaal-proteïne af te trekken.

Bij deze dus geheel fysische methode van bloedeiwitbepaling geven zij, bij vergelijking met de HOWE methode, de volgende verschillen op; verkregen bij een onderzoek op 18 sera.

Voor de globulinen verschillen van 0 tot 6 gr/L, gemiddeld 2 gr/L.

Voor de albuminen van 0 tot 8 gr/L, gemiddeld 2 gr/L.

Voor de totaalproteïnen van 0 tot 4 gr/L, gemiddeld 2 gr/L.

Afgezien van het feit, dat de viscosimetrie zich niet leent voor routineonderzoek, gelden hierbij in hoofdzaak de zelfde opmerkingen als bij de eerste publicatie van BIGURIA en FOSTER.

Resumerende mogen wij uit deze literatuurstudie de conclusie trekken, dat de formolgelreactie tot op zekere hoogte een maat is voor het γ -globulinegehalte van het serum en positief wordt, indien dit γ -globulinegehalte een bepaalde waarde heeft overschreden, terwijl het al of niet bestaan van albuminevermindering daarbij van geen of slechts geringe invloed bleek te zijn. Is een serum formolgelpositief, dan heeft men in de methode van het aanleggen van een verdunningsreeks van het serum en het daarin uitvoeren van de reactie een middel, om te onderzoeken, hoever in het betreffende serum het γ -globulinegehalte deze grens overschreden heeft.

Veel moeilijker is het echter, om van formolgel-negatieve sera uit te maken, hoever het van deze grens verwijderd bleef. Hier bedienden de in dit hoofdstuk aangehaalde onderzoekers zich van het grove en onbevredigende middel van schatting van de eventueel ingetreden viscositeitsvermeerdering of van de viscosimetrie, welke zich echter niet voor routineonderzoek leent.

HOOFDSTUK VI.

EIGEN ONDERZOEK, DAT LEIDDE TOT HET ONTWERPEN VAN DE CALCIUM-FORMOLGELREACTIE

In de inleiding tot dit proefschrift werden vijf voorwaarden genoemd, waaraan naar mijn mening een goede eenvoudige eiwitreactie moest voldoen.

Aan een aantal dezer voorwaarden wordt door de standaard-formogelreactie (St. F. G. R.) nu inderdaad voldaan.

De techniek der reactie en de samenstelling der reagentia zijn van een grote eenvoud, de aflezing is zeer duidelijk en objectief, van een storende invloed, als bijvoorbeeld de temperatuur der omgeving, wordt in de literatuur geen melding gemaakt en tenslotte is men met het vaststellen van de verandering in de serum-eiwitverhouding die zij aangeeft reeds ver gevorderd. Daarbij moet het feit, dat we practisch vermoedelijk slechts te maken hebben met één fractie, als een groot voordeel bij de interpretatie worden aangemerkt.

Voor het in de inleiding tot dit onderzoek gestelde doel, om met een eenvoudige reactie inzicht te verkrijgen in de samenstelling van het eiwitspectrum, met name in het globulinegehalte, leek mij dan ook de St.F.G.R. zeer geschikt, zeker wanneer ook aan de vijfde voorwaarde zou kunnen worden voldaan, m.a.w. indien haar drempelwaarde zou kunnen worden verlaagd en zij beter quantitatief kon worden gemaakt.

Het vraagstuk van welke eiwitfractie de gelformatie akfhankelijk is, of eventueel welke verschuivingen in de onderlinge serum-eiwitverhoudingen haar bevorderen, zou bij een goed quantitatief uitvoerbare formogelreactie vermoedelijk nog beter en nauwkeuriger zijn te bestuderen.

Gezocht werd naar een methode om de drempelwaarde der St.F.G.R. door toevoeging van een tweede stof te verlagen.

In het hoofdstuk over de „formogélification” in „Le serum normal” van BROCC ROUSSEU en ROUSSEL (1934) wordt een onderzoek van RIZZATTI (1924) genoemd, die o.a. het volgende zou hebben vastgesteld: „Chez l'homme, la réaction, souvent positive pendant la vie, l'est régulièrement après la mort, et encore plus si l'on ajoute deux gouttes d'une solution saturée de chlorure de calcium”.

Naar aanleiding hiervan werden door mij proeven genomen over de invloed van bepaalde kleine hoeveelheden calcium-chloride oplossingen op de formogelreactie in normale en pathologische sera. Hierbij kwamen de volgende merkwaardige feiten aan het licht.

1. Door aan 1 cc serum, alvorens de gebruikelijke 2 druppels formol er bij worden gedaan, 2 druppels verzadigde calcium-chloride oplossing toe te voegen, werd in alle hierop onderzochte sera gelforming waargenomen binnen 24 uur.

2. Neemt men nu steeds lagere CaCl_2 concentraties, dan blijkt dat er steeds meer sera voorkomen, waarbij de gelvorming niet meer optreedt, terwijl in de andere de tijdsduur die nodig is voor het tot stand komen van de gel-vorming bij daling van de CaCl_2 concentraties geleidelijk toeneemt.
 3. Het bleek dus mogelijk, door het gebruik van verschillende CaCl_2 concentraties, de drempelwaarde van de calcium-formolgelreactie daar te leggen, waar men haar wenste, en gezocht werd toen naar die concentratie, waarbij sera van normale personen juist géén gelvorming in 24 uur vertoonden.
- Indien men van de calciumoplossing 1/20 cc. toevoegt bleek deze concentratie te liggen bij ongeveer 12 percent.

Om uit deze gegevens te komen tot een op elk serum uitvoerbare quantitatieve formolgel-reactie, kan men nu twee wegen inslaan.

Ten eerste kan men een reeks buisjes uitzetten met 1 cc serum en hieraan 1/20 cc van respectievelijk 12 %, 10 %, 8 %, 6 %, 4 %, 2 %, calciumchloride toevoegen en zien, welke calciumconcentratie in het betreffende serum nog voldoende is, om na toevoeging van de 2 druppels formol, gelvorming te doen ontstaan in 24 uur.

Aansluitend aan deze reeks kan men eventueel dan doorgaan met 1 cc serum zonder calciumchloride en is men dus op de hoogte van de standaard-F.G.R. gekomen en kan men deze eventueel verder in serumverduunningen onderzoeken.

Deze methode heb ik inderdaad toegepast, maar een andere wijze van doen bleek eenvoudiger en aantrekkelijker.

Bij deze tweede manier van uitvoering houdt men, evenals de formolhoeveelheid, ook de toegevoegde hoeveelheid CaCl_2 , zowel wat betreft quantiteit als concentratie constant. Men voegt dit toe aan een reeks van buisjes, waarin serum progressief met physiologische zoutsolutie is verdund. Na 24 uur ziet men, tot in welke verduunning nog gelvorming is opgetreden.

Het voordeel van deze wijze van doen, boven die met afnemende CaCl_2 concentratie, is dat men een reactie verkrijgt, die zowel op met de standaard-formolgelreactie positieve als negatieve sera in één ononderbroken reeks kan worden uitgevoerd. Bovendien bespaart men aanzienlijk serum in vergelijking met de eerste opzet van de reactie.

Verder bleek het de nauwkeurigheid der reactie aanzienlijk ten goede te komen, indien werd afgestapt van het bij de standaard-formolgelreactie gebruikelijke druppelsgewijze toevoegen der reagentia. Druppelgrootte is te zeer afhankelijk o.a. van de breedte en vorm van de pipetmonding en van de snelheid waarmee men druppelt.

Tenslotte bleek het geen verschil te maken, indien men de formalineoplossing met de calciumchloride oplossing tevoren mengde. Dit mengsel werd steeds gemaakt even voordat de reacties werden uitgevoerd. Daardoor heeft men in plaats van tweemaal een kleinere, éénmaal een grotere hoeveelheid te pipetteren, hetgeen nauwkeuriger werken vergemakkelijkt en bovendien een handeling per buisje uitspaart.

VOORSCHRIFT VOOR DE CALCIUM-FORMOLGELREACTIE:

De reactie, zoals die in het verdere verloop van dit proefschrift als *Calcium-formolgelreactie* (Ca.F.G.R.) wordt aangeduid en uitgevoerd laat zich als volgt in schema brengen:

BUISJE	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	enz.
Serum (c.c.)	1	0.95	0.90	0.85	0.80	0.75	0.70	0.65	enz.
NaCl 0.9 % (c.c.)	—	0.05	0.10	0.15	0.20	0.25	0.30	0.35	enz.
Formaline 40 %									
CaCl ₂ 12 % aa (c.c.)	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	enz.

In een aantal goed gereinigde buisjes van 8 cm lengte en 1½ cm inwendige diameter wordt serum gepipetteerd, in het eerste buisje 1 cc., in de volgende 0.95, 0.90, 0.85 c.c. enz. Deze serumhoeveelheden worden met physiologische zoutoplossing aangevuld tot 1 cc. *) Het rekje wordt hierna geschud.

In een afzonderlijk buisje maakt men een mengsel van gelijke delen neutrale 40 % formol en 12 % CaCl₂, bereid volgens voorschrift. **) Na goede menging pipetteert men in elk van de serumbuisjes hiervan 0.10 cc., waarbij men het pipet langs de wand van het buisje „afveegt”.

De buisjes worden direct hierop geschud en de druppeltjes, die aan de wand zijn blijven hangen, worden door de vloeistofmassa naar beneden gehaald. Met een gummikurk worden daarop de buisjes stevig afgesloten. ***)

Na 24 uur staan bij kamertemperatuur wordt de reactie afgelezen door de buisjes een voor een om te keren en te zien, tot in welke verdunning nog een gel van zodanige consistentie is opgetreden, dat bij omkeren de massa niet naar beneden loopt.

De grens tussen het laatste positieve en daarop volgende negatieve buisje is in de meerderheid der gevallen scherp. Soms echter volgt op het laatste duidelijk positieve buisje er een, waaruit de massa bij omkeren en enige beweging van het buisje langzaam naar beneden komt. Deze buisjes, die niet geheel aan het geldende criterium voldoen om positief genoemd te worden, maar waarin van

*) Voor deze en volgende bewerking bleken pipetten van 1 cc verdeeld in 1/100 van voldoende nauwkeurigheid. Voor elk der reagentia werd een vaste pipet gebruikt.

**) VOORSCHRIFT VOOR HET BEREIDEN VAN DE GEBRUIKTE REAGENTIA.

Aangezien het een kwantitatieve reactie betreft, is het voor het verkrijgen van constante en betrouwbare resultaten noodzakelijk, dat aan de reagentia meer zorg wordt besteed, dan dit voor de standaard-formolgelreactie gebruikelijk was.

CALCIUMCHLORIDE-OPLOSSING

12 gram gekristalliseerd calciumchloride (CaCl₂·6H₂O) wordt in een maatkolfje opgelost tot 100 cc. De sterkte van de oplossing wordt gecontroleerd door het soortelijk gewicht te bepalen. Dit moet 1.048 zijn. De oplossing behoort neutraal te zijn op broomthymolblauw.

FORMALINE

Bij goede handelsformaline wordt 4 N natronloog gevoegd tot de oplossing neutraal is op broomthymolblauw. Daarna wordt het formaldehyde-gehalte bepaald volgens de Nederlandse pharmacopee Ed. V. Eventueel wordt verdund tot het gehalte 37.0 gram per 100 gram (dit komt overeen met 40.1 gram per 100 cc) bedraagt. De reactie en de sterkte worden van tijd tot tijd gecontroleerd. De neutrale formaline is enige maanden houdbaar.

***) Het bleek noodzakelijk dat men de buisjes steeds goed afkurkt. Laat men dit na, dan treden door verdamping in het bovenste laagje, plaatselijk hogere concentraties op, waardoor in het beslissende buisje gelvorming in een dun bovenlaagje optreedt. Keert men bij het aflezen der reactie dit buisje om dan lijkt het positief, maar beweegt men het daarbij enigszins, dan breekt dit laagje en de daaronder zich bevindende massa blijkt nog geheel vloeibaar te zijn. Bij niet afkurken ontstaan dus moeilijk afleesbare of te hoog gewaardeerde reacties.

de andere kant het mengsel ook niet meer geheel vloeibaar is, worden met bijvoorbeeld $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$ en $\frac{3}{4}$ gewaardeerd.

De reactie is hierbij zo ingesteld dat, zoals bij proeven op een aantal normalen bleek, bij deze in geen enkele buisje gelvorming wordt aangetroffen.

De in dit onderzoek gevonden waarden varieerden onder pathologische omstandigheden van 1 tot 15 buisjes. Waarden boven de 10 komen echter zelden voor.

TEMPERATUURGEVOELIGHEID DER REACTIE

De reactie moet 24 uur staan bij *kamertemperatuur*.

Zij blijkt namelijk enigszins temperatuurgevoelig te zijn.

Laat men de reactie in de broedstoof bij 37 graden verlopen, dan blijken de uitkomsten gemiddeld 2 buisjes hoger dan bij 17 graden. Zet men de reactie gedurende 24 uur in een koelkast met een temperatuur van ongeveer 3 graden, dan bleken de uitkomsten één buisje hoger dan bij 17 graden. Zowel extreem hoge als lage temperaturen geven dus te hoge waarden. Dit lijkt op het eerste gezicht vreemd. De bevorderende werking van hoge temperaturen moet waarschijnlijk verklaard worden, doordat bij hoge temperatuur de chemische processen, die aan de reactie ten grondslag liggen, intensiever verlopen. De geringe bevorderende invloed van lage temperatuur kan vermoedelijk vergeleken worden met het vast worden van een gelatineoplossing bij afkoeling. Zo zal bij een reactie, die bij kamertemperatuur in 5 buisjes gelvorming geeft, de toestand in het zesde buisje zo zijn, dat de daarin reeds opgetreden viscositeitsverandering bij zeer lage temperatuur nog in een vaste gel overgaat.

Onder normale omstandigheden en de daarbij voorkomende schommelingen in temperatuur bleek van storende temperatuurgevoeligheid geen sprake. Het verdient echter aanbeveling op uitzonderlijk warme dagen de reactie op een koele plaats weg te zetten.

TIJD VAN AFLEZEN

De reactie werd steeds afgelezen na 24 uur.

Deze tijd werd gekozen naar analogie van de standaard-formolgelreactie en omdat dit meestal praktisch het gemakkelijkste is. Men dient zich hieraan te houden aangezien het proces dan nog niet afgelopen is. Laat men de reactie bijvoorbeeld nog een tweede 24 uur staan, dan is zij intussen 2 buisjes hoger geworden. Overigens bleek het allerminst noodzakelijk deze 24 uur letterlijk op te vatten. De voortgang in het proces is na verloop van een dag zo traag, dat het steeds weer bleek, geen verschil te maken of men een uurtje te vroeg of te laat met het aflezen was.

HET VERKRIJGEN VAN HET SERUM

Het bloed dient met niet meer dan noodzakelijk stuwen te worden afgenomen. De invloed van het tijdstip van bloedafname en het al of niet nuchter zijn van de patiënt werd niet nader onderzocht. Bij het hier verwerkte patiëntenmateriaal, dat voor een groot gedeelte uit poliklinische patiënten bestond, was het werken met nuchter serum trouwens niet goed mogelijk. Het is niet waarschijnlijk dat dergelijke factoren van betekenis zouden zijn.

Het is noodzakelijk dat men het bloedstillingsproces rustig en volledig laat verlopen. Fibrinogeen geeft namelijk met formaline dezelfde reactie.

Nadat het bloed gestold was, werd het stolsel zo nodig van de wand losgemaakt en het bloed 24 uur bij kamertemperatuur bewaard. Daarna werd het serum afgegoten en gecentrifugeerd. Eventueel langer bewaren dient in de ijskast te geschieden.

Hoewel de reactie als regel de volgende dag werd uitgevoerd, bleek het enige dagen langer bewaren van het serum in de ijskast op de afloop van de reactie geen invloed te hebben.

CONSTANTHEID DER RESULTATEN

Een groot aantal reacties werd in duplo uitgevoerd. De verkregen resultaten bleken nauwkeurig tot in bijzonderheden overeen te komen, zodat het opgeven van een reactie als bijv. $4^{1/2}$ verantwoord is. Ook indien men sera van een patiënt van enige opeenvolgende dagen onderzoekt, krijgt men steeds dezelfde uitkomsten.

BESPARING VAN SERUM

Een bezwaar van de reactie, zoals die door mij werd uitgevoerd, is ongetwijfeld de vrij grote hoeveelheid serum die men verbruikt.

Aan dit bezwaar kan op verschillende wijzen worden tegemoet gekomen.

Op de eerste plaats kan men, zodra zich voldoende serum heeft afgescheiden, met 1 cc. daarvan de standaard-formolgelreactie uitzetten, terwijl men de rest van het serum tot de volgende dag bewaart.

Vindt men de volgende dag deze St.F.G.R. positief, dan heeft de ervaring geleerd, dat men de Ca.F.G.R. kan uitzetten beginnende met bijvoorbeeld het 6e buisje; was de St.F.G.R. negatief, dan kan men volstaan met bijvoorbeeld de eerste 8 buisjes van de Ca.F.G.R.

Verder kan men de reactie uitvoeren in kleinere buisjes met van alles de halve hoeveelheden.

In dit onderzoek werd dit enige tijd beproeft met buisjes van $6\frac{1}{2}$ cm lengte en 1 cm inwendige diameter.

Hoewel dit goed mogelijk bleek, is de kans op het maken van storende fouten bij het pipetteren van deze kleinere hoeveelheden natuurlijk groter, terwijl nauwe buisjes meer neiging hebben een niet volledige gel bij omkeren toch vast te houden en dan ook, voor het verkrijgen van gelijke resultaten met de grotere buisjes, iets moesten worden geschud.

Tenslotte kan men inplaats van te werken met de hier opgegeven serum-verdunningsreeks, een minder fijn gegraduateerde reeks uitzetten, bijvoorbeeld van 1, 0.90, 0.80 enz. De daarmee verkregen gegevens zijn natuurlijk minder fijn quantitatief, maar in het algemeen voor klinisch gebruik mogelijk ook voldoende.

In deze studie werd echter steeds van de fijnere verdunningsreeks gebruik gemaakt.

Om verwarring door het gebruik van een andere verdunningsreeks te voorkomen, lijkt het mij echter gewenst om de uitslag der reactie niet of niet alleen op te geven met het aantal buisjes dat gelvorming vertoont, maar om tevens de serumconcentratie in het laatste positieve buisje te vermelden.

VERGELIJKING VAN DE MET DE CALCIUM-FORMOLGELREACTIE VERKREGEN RESULTATEN MET DIE VAN DE STANDAARD-FORMOLGELREACTIE IN HETZELFDE SERUM

Om na te gaan, of door toevoeging van het calcium-chloride in het wezen van de reactie iets veranderd was, werd van 285 sera de gewone formolgelreactie

naast de Ca.F.G.R. uitgevoerd. In deze groep bleken 38 sera een positieve St.F.G.R. te hebben. Het bleek nu dat:

1. Bij de sera met een negatieve St.F.G.R. werden met de Ca.F.G.R. uitkomsten verkregen variërende van gelvorming in 0 tot en met 7 buisjes.
2. Bij de sera met een positieve St.F.G.R. variërende de uitslag van de Ca.F.G.R. van 7 tot en met 15 buisjes.

3. Twee sera met een St.F.G.R. van plus/minus hadden een Ca.F.G.R. van $6\frac{1}{2}$.
De scheiding tussen formogel positief en negatief volgens de oude methode bleek in de Ca.F.G.R. dus te liggen in het 7e buisje, bij een serumverdunding van 70/100. Van de 6 sera, die een Ca.F.G.R. van juist 7 buisjes hadden waren er met de St.F.G.R. 3 positief en 3 negatief.

Van een aantal sera, die een positieve St.F.G.R. hadden, werd nu bovendien een zelfde serumverduunningsreeks gemaakt als voor de Ca.F.G.R., maar daaraan werd geen calciumchloride maar uitsluitend twee druppels formaline toegevoegd. Dit was dus de reactie volgens het principe van BIGURIA en FOSTER.

De resultaten van deze reactie werden dan vergeleken met de Ca.F.G.R.

De onderstaande tabel geeft de resultaten van beide reacties naast elkander weer.

TABEL 1.

Serum	Ca.F.G.R. (aantal buisjes positief)	St.F.G.R. (uitgevoerd in verdunningsreeks) (aantal buisjes positief)
No. I	7	1
II	7	2
III	$7\frac{1}{2}$	1
IV	$7\frac{1}{2}$	2
V	$7\frac{1}{2}$	2
VI	8	2
VII	8	2
VIII	8	2
IX	8	$2\frac{3}{4}$
X	8	3
XI	$8\frac{1}{4}$	3
XII	$8\frac{1}{4}$	$2\frac{1}{2}$
XIII	$8\frac{1}{2}$	3
XIV	9	$4\frac{3}{4}$
XV	$10\frac{1}{2}$	5
XVI	$10\frac{1}{2}$	5
XVII	$10\frac{1}{2}$	5
XVIII	11	6
XIX	$11\frac{1}{2}$	6
XX	$11\frac{1}{2}$	$6\frac{3}{4}$
XXI	12	8
XXII	$13\frac{1}{2}$	9
XXIII	14	10
XXIV	$14\frac{1}{2}$	11
XXV	15	12

De conclusie die men uit dit vergelijkende onderzoek trekken moet is de volgende:

In het wezen der formogelreactie is door de toepassing van CaCl_2 blijkbaar niets veranderd.

De Ca.F.G.R. blijkt inderdaad een quantitative modificatie van de St.F.G.R. te zijn, waarmede het mogelijk is elk serum van normaal af, quantitatief en duidelijk objectief afleesbaar op zijn gedrag t.o.v. formaline te onderzoeken.

Sera, die met de tot heden gebruikelijke formogelreactie positief zijn, geven met de Ca.F.G.R. een positieve uitslag in een verdunning van 70/100 of hoger. Sera, die een negatieve St.F.G.R. hebben, geven ofwel een negatieve Ca.F.G.R. of een positieve tot in een verdunning van hoogstens 70/100.

De calciumchloride heeft vermoedelijk het milieu slechts in die zin gewijzigd, dat het de voor de gelvorming verantwoordelijke eiwitten vóórlabiliseert, zodat de gelvorming veel gemakkelijker optreedt.

HOOFDSTUK VII

VERGELIJKING VAN DE MET DE CALCIUM-FORMOLGELREACTIE VERKREGEN UITKOMSTEN MET HET EIWITSPECTRUM BEPAALD VOLGENS HOWE EN VOLGENS MAJOOR

Van 54 patiënten werd, door de analysten van het laboratorium der Universiteitskliniek voor Inwendige Ziekten (Hoofd Prof. J. G. G. BORST) het albumine en globulinegehalte bepaald volgens HOWE (eindconcentratie Na_2SO_4 215 gr/L).

Bovendien werd het eiwitspectrum bepaald volgens MAJOOR (door enkelvoudige uitzouting, eindconcentraties Na_2SO_4 270 gr/C en 184 gr/L.)

De hiermede verkregen gegevens omtrent de serumeiwitverhoudingen werden bestudeerd in verband met de in die sera gevonden afwijkingen met de Ca.F.G.R.

De patiënten, wier sera onderzocht werden, waren voor het grootste gedeelte afkomstig uit de Interne Kliniek, voor een gedeelte echter ook uit de Kliniek voor Huid- en Geslachtsziekten. Zodoende werd een materiaal verkregen met ziekten van zeer uiteenlopende aard, zodat ook de aangetroffen veranderingen in de serumeiwitverhoudingen van zeer veelzijdig karakter waren.

In een overzichtstabel zijn de resultaten van dit vergelijkend onderzoek weergegeven.

TABEL 2.

Op deze tabel vindt men het totaal-proteïne, het albumine en globuline vlg. HOWE, het eiwitspectrum vlg. MAJOOR, het totaal-globuline vlg. MAJOOR van 54 sera.

De uitslag van de Ca.F.G.R. is tussen het globuline (HOWE) en het euglobuline (MAJOOR) geplaatst.

Achteraan vindt men van een aantal sera de uitslag van de R. v. MANCKE-SOMMER.

Pat.	To- taal eiwit	HOWE		Ca. F. G.R.	MAJOOR			totaal glob. MA- JOOR	R. v. M. S.	Diagnose
		alb.	glob.		Eu- glob.	ps. glob.	alb.			
Ri	50.0	22.3	27.7	0	17.2	22.3	10.5	39.5	4	Tuberculosis pulmonum
Mo.	66.5	42.3	24.2	0	16.0	18.9	31.6	34.9	0	Ziekte van WEBER CHRISTIAN
Ve.	56.0	27.0	29.0	0	16.8	21.0	18.2	37.8		Aplastische anaemie
Ba.	67.5	42.0	25.5	0	16.5	16.0	35.0	32.5	2	Art. Sclerose, met gangraen
Di.	72.4	47.3	25.1	0	19.1	14.7	38.6	33.8		Lues hepatis, pern. anaemie
La.	69.5	45.4	24.1	0	17.8	20.0	31.7	37.8		Vitium cordis congenita
Th. II	61.0	35.5	25.5	0	20.5	17.0	23.5	37.5		Cardio-vasculaire lues met nephritis
Th. I	38.7	19.6	19.1	$\frac{1}{2}$	16.2	17.0	5.5	33.2	4	Cardio-vasculaire lues. met nephritis
v. V.	67.8	40.3	27.5	$\frac{3}{4}$	22.3	11.5	34.0	33.8		Empyema thoracis
He.	65.5	37.5	28.0	1	20.7	19.4	25.4	40.1		Mitral insuff. na polyarthri- tis rheumatica

TABEL 2 (vervolg)

Pat.	To- taal eiwit	Howe		Ca. F. G. R.	MAJOOR			totaal glob. MA- joor	R. v. M. S.	Diagnose
		alb.	glob.		Eu- glob.	ps. glob.	alb.			
Ud.	63.0	37.0	26.0	1 $\frac{1}{4}$	18.0	9.9	35.1	27.9	1	Pleuritis exsudativa
Sp.	67.5	40.5	27.0	1 $\frac{1}{2}$	18.5	31.2	17.8	49.7	3	Tumor + icterus, Diabetes mellitus
de Vr.	63.6	37.8	25.8	1 $\frac{3}{4}$	18.7	22.8	22.1	41.5	1	Empyema thoracis
Ha.	63.0	38.0	25.0	2	19.0	17.8	26.2	36.8		Endocarditis lenta
So.	69.5	43.0	26.5	2	18.5	20.8	30.2	39.3		Levercirrhose?
Pa.	67.0	42.5	24.5	2 $\frac{1}{4}$	22.0	17.0	28.0	39.0		Chron. Glomerulonephritis.
Be.	78.5	45.5	33.0	2 $\frac{3}{4}$	25.0	31.8	21.7	56.8		Diabetes mellitus
v. N.	75.5	45.5	30.0	2 $\frac{3}{4}$	25.0	18.1	32.4	43.1	1	Chronische colitis
Be II	66.5	36.5	30.0	3 $\frac{1}{2}$	24.9	24.1	17.5	49.0	3	Erythrodermia psoriatica
Ho.	75.0	44.5	30.5	4	22.8	19.6	32.6	42.4	2	Galsteen + cholangitis
Sp.	71.0	44.0	27.0	4	22.3	17.7	31.0	40.0	2	Xanthoma tuberosum multi-plex
Be I	76.0	42.0	34.0	4	25.5	16.3	34.2	41.8	4	Atopisch eczeem
de Gr.	71.0	25.2	45.8	4	31.3	19.5	20.2	50.8		Galsteen + cholangitis
Le.	64.5	33.5	31.0	4 $\frac{1}{4}$	26.3	17.7	20.5	44.0	5 $\frac{1}{2}$	Pemphigus vulgaris
Ber. II	65.0	32.0	33.0	4 $\frac{1}{2}$	27.0	14.5	23.5	41.5	7	Lupus erythematodes acutus disseminatus
v. L.	60.8	26.8	34.0	4 $\frac{1}{2}$	28.4	19.6	12.8	48.0		Carcinoom met levermeta- stasen
Ha.	75.0	34.0	41.0	5	31.0	20.7	23.3	51.7		Carcinoom
Fi.	71.6	38.2	33.4	5 $\frac{1}{4}$	24.1	22.0	25.5	46.1		Nephrose
Mu.	66.8	31.5	35.3	5 $\frac{1}{4}$	25.7	26.2	14.9	51.9		Pancreas carcinoom + icterus
El.	46.2	8.4	37.8	5 $\frac{1}{4}$	31.8	12.6	1.8	44.4		Nierziekte
St.	63.5	22.0	41.5	5 $\frac{1}{2}$	25.5	26.9	11.1	52.4		Levercirrhose van LAENNEC
Be.	85.0	35.5	49.5	5 $\frac{3}{4}$	40.0	18.0	27.0	58.0	6	Arthritis gonorrhoeica
Sch.	82.0	41.0	41.0	6 $\frac{1}{4}$	31.0	19.2	31.8	50.2	5	Lues II
IJz.	69.0	36.0	33.0	6 $\frac{1}{2}$	25.0	17.5	26.5	42.5	5	Cholelithiasis
Ph.	52.5	20.2	32.3	7	26.3	10.1	16.1	36.4		Bronchopneumonie, pleuri- tisch exsudaat.
BL.	80.0	43.0	37.0	7	30.8	23.2	26.0	54.0	7	miliair, t.b.c.
Ru.	80.4	38.4	42.0	7 $\frac{1}{4}$	34.4	18.0	28.0	52.4	6	Lues III (ulcero-serpigneuse syphiliden)
Sa.	68.5	30.3	38.2	7 $\frac{1}{2}$	26.5	27.5	14.5	54.0	6 $\frac{1}{2}$	Pancarditis rheumatica
v. Ve	67.5	26.7	40.8	7 $\frac{1}{2}$	31.7	18.3	17.5	50.0	7	Aleucaemische leucaemie
Tij.	67.5	27.7	39.8	8	27.0	25.2	15.3	52.2		Tuberculosis pulmonum
v. 't S.	63.5	32.0	31.5	8	24.7	17.8	21.0	42.5	8	Thrombophlebitis. Long in- farct
Am.	64.0	21.9	42.1	8	36.8	13.2	14.0	50.0	7	Lepra
Fr.	67.4	32.2	35.2	8 $\frac{1}{2}$	28.4	19.1	19.9	47.5	6	
Go.	74.3	38.4	35.9	8 $\frac{1}{2}$	30.3	16.8	27.2	47.1	7	Ziekte van NICOLAS FAVRE
Pe.	79.0	39.0	40.0	8 $\frac{1}{2}$	36.0	21.0	22.0	57.0	7	Pemphigus vulgaris
Be.	87.0	42.7	44.3	8 $\frac{3}{4}$	39.0	21.8	26.2	60.8	5	Lupus erythematodes acutus disseminatus
v. I.	55.0	14.8	40.2	9 $\frac{1}{4}$	36.0	14.0	5.0	50.0		Tuberculosis pulmonum
Bl.	80.0	33.0	47.0	10 $\frac{1}{2}$	39.0	18.0	23.0	57.0	7	Subphrenisch absces
Sp. II	79.2	42.0	37.2	11 $\frac{1}{2}$	30.5	16.8	32.7	46.5	7	Lupus erythematodes acutus disseminatus
Sp. III	81.0	30.0	51.0	11 $\frac{1}{2}$	40.0	26.0	15.0	66.0	8	Lupus erythematodes acutus disseminatus
v. V.	83.0	27.7	55.3	12 $\frac{1}{4}$	47.5	22.0	13.5	69.5	7	Lues II
Sp. I	84.0	32.2	51.8	13 $\frac{1}{4}$	44.0	20.4	19.6	64.4	7	Lupus erythematodes acutus disseminatus
Da.	89.0	33.1	55.9	14 $\frac{1}{2}$	49.4	21.0	18.6	70.4	8	
Ko.	76.0	25.5	50.5	15 $\frac{1}{4}$	46.0	20.6	9.4	66.6		Longabsces

Bovendien werden grafieken gemaakt, waaruit het verband van de Ca.F.G.R. met de albumine-globulinefracties vlg HOWE en met het volledige eiwitspectrum vlg. MAJoor overzichtelijk kon worden nagegaan. (Grafieken I en II).

Bezien we allereerst de Ca.F.G.R. in verband met de globulinefractie van HOWE (grafiek I op blz. 39).

In het overzicht over de literatuur betreffende de St.F.G.R. werd er reeds op gewezen, dat vele onderzoekers een min of meer nauw verband hadden opgemerkt tussen deze globulinefractie en de formogelreactie.

Het is dan ook niet verwonderlijk, dat bij een beschouwing van grafiek I reeds op het eerste gezicht dit verband ook met de Ca.F.G.R. opvalt.

Als grenswaarde naar boven voor normalen kunnen we voor de totaalglobulinen vlg. HOWE aannemen 26 gr/L. (DE VRIES 1938. GUTMAN en medewerkers 1941).

We zien nu in de grafiek, dat bij de sera met een negatieve Ca.F.G.R. het globulinegehalte beneden, op, of zeer onbelangrijk boven deze grens is gelegen. Terwijl dan verder bij een Ca.F.G.R. van 1 en 2 buisjes nog geen of slechts onbelangrijke verheffing van het globulinegehalte boven deze grens wordt waargenomen, is na het tweede buisje steeds een duidelijke toename van globuline aanwezig.

In het algemeen blijkt met het stijgen der gevonden waarden voor de Ca.F.G.R. ook de globulinevermeerdering steeds aanzienlijker te worden, zodat bij de hoge uitslagen der Ca.F.G.R. steeds zeer sterke hyperglobulinaemieën aanwezig zijn.

Beziet men echter de verschillende sera onderling, dan komen er in de grafiek niet onbelangrijke onregelmatigheden voor.

Indien we dan ook zouden willen aannemen, dat de neiging tot gelvorming van serum in de Ca.F.G.R. afhankelijk is van de grootte der „globuline”fractie vlg HOWE, dan zien we in de grafiek sera, wier globulinegehalte een hogere uitslag voor de Ca.F.G.R. zou doen verwachten en andere, wier globulinegehalte de gevonden sterkte der reactie niet rechtvaardigt.

Deze onregelmatigheden kunnen niet verklaard worden door verschillen in het albuminegehalte van de betreffende sera. Indien albuminevermindering de gelvorming met formaline zou bevorderen, hetgeen op theoretische gronden niet onwaarschijnlijk mag worden genoemd en in de literatuur ook hier en daar wordt vermoed en verder bij andere „labiliteitsreacties” met zekerheid is vastgesteld, dan blijkt in deze grafiek daarvan in ieder geval niet veel.

Zo zijn de sera gemerkt met a, b, c en d gekenmerkt door een zeer laag albuminegehalte. Beoordeelt men ze echter in het onderlinge verband in de grafiek, dan blijken zij niet of niet belangrijk meer naar rechts geplaatst, dan hun globulinegehalte doet verwachten.

De sera f en g maken de indruk, in de grafiek te veel naar links te zijn terechtgekomen en gaven dus een relatief lage waarde in de Ca.F.G.R. Ook dit kan niet verklaard worden door een remming, welke een eventueel op hoog niveau gehandhaafd albuminegehalte zou kunnen hebben uitgeoefend.

DE VRIES (1938), die uit zijn onderzoek tot de conclusie kwam, dat het globulinegehalte, zoals dit met de techniek van HOWE gevonden wordt, inderdaad de uitslag van de St.F.G.R. bepaald, geeft op, dat boven 37 gr/L deze reactie steeds positief is. Zoals reeds werd medegedeeld bleek mij een positieve St.F.G.R. overeen te komen met een Ca.F.G.R. van 7 of meer buisjes.

Bezien we weer de grafiek, dan blijkt dat van de 18 sera, die een Ca.F.G.R. van meer dan 7 buisjes hadden, bij 17 het globulinegehalte inderdaad op of boven deze door DE VRIES opgegeven grenswaarde is gelegen. Er blijken echter ook een aantal sera te zijn, met een globulinegehalte van meer dan 37 gr/L met desondanks negatieve St.F.G.R.

Deze scherpe grens van DE VRIES kan ik dan ook, in overeenstemming met verschillende onderzoekers, in het literatuuroverzicht genoemd, niet bevestigen.

Voorzichtiger zijn de opgaven van GUTMAN en WISE (1937) wanneer zij aangeven, dat de St.F.G.R. positief wordt bij een globulinegehalte van meer dan 40 gr/L, negatief is onder 34 gr/L, terwijl daar tussen in de reactie positief, negatief of dubieus werd gevonden. Ook dit gaat echter bij enkele sera in de grafiek niet op.

Bij een quantitative uitvoering der formogelreactie, zoals die door mij wordt gebruikt, is dit m.i. ook met meer succes te bezien en ik moet uit deze grafiek dan ook tot de conclusie komen dat:

Alhoewel er onmiskenbaar enig verband bestaat tussen de uitslag van de Ca.F.G.R. van een serum en het globulinegehalte vlg. HOWE, er in vele gevallen een zuiver quantitatief parallel lopen niet aanwezig is.

Wanneer we voor ogen houden, dat de globulinefractie van HOWE tenslotte is, een mengsel van eiwitstoffen, die bij een Na_2SO_4 concentratie van 215 gr/L uit het serum worden neergeslagen en allermindst een zuivere, in natief serum aanwezige eiwitfractie, dan is a priori een veel nauwere correlatie, als die welke hier verkregen werd onwaarschijnlijk en niet te verwachten met een reactie, die andere aangrijpingspunten op de serumeiwitten heeft.

Bezien we thans grafiek II op blz. 42, waarin we de resultaten van de Ca.F.G.R. kunnen vergelijken met het totaal-globulinegehalte en het euglobulinegehalte van MAJOOR.

Allereerst het totaalglobuline, de fractie dus, die wordt neergeslagen door een Na_2SO_4 concentratie van 270 gr/L. De bovengrens voor normalen ligt vlg. voorlopige cijfers van MAJOOR voor deze fractie bij 37 gr/L.

In grafiek II liggen bij alle sera, die gelvorming vertoonden in twee of meer buisjes, de totaal-globulinegehalten boven het normale en hebben in het algemeen de sera met een sterke Ca.F.G.R. weer hogere waarden voor het globuline. Bij critische beschouwing blijkt de correlatie nog minder nauwkeurig en blijken de individuele afwijkingen nog groter te zijn, dan bij de vergelijking met het totaal-globuline vlg. HOWE werd gevonden.

Waar nu MAJOOR zeer aannemelijk heeft gemaakt dat de door hem opgegeven Na_2SO_4 concentratie een vollediger albumine-globulinescheiding teweegbrengt dan die van HOWE, ligt na bestudering van deze grafieken het vermoeden voor de hand, dat *niet het totaal-globuline* van een serum voor de sterkte der Ca.F.G.R. beslissend is, maar het gehalte aan één of meer onder-fracties van het globuline.

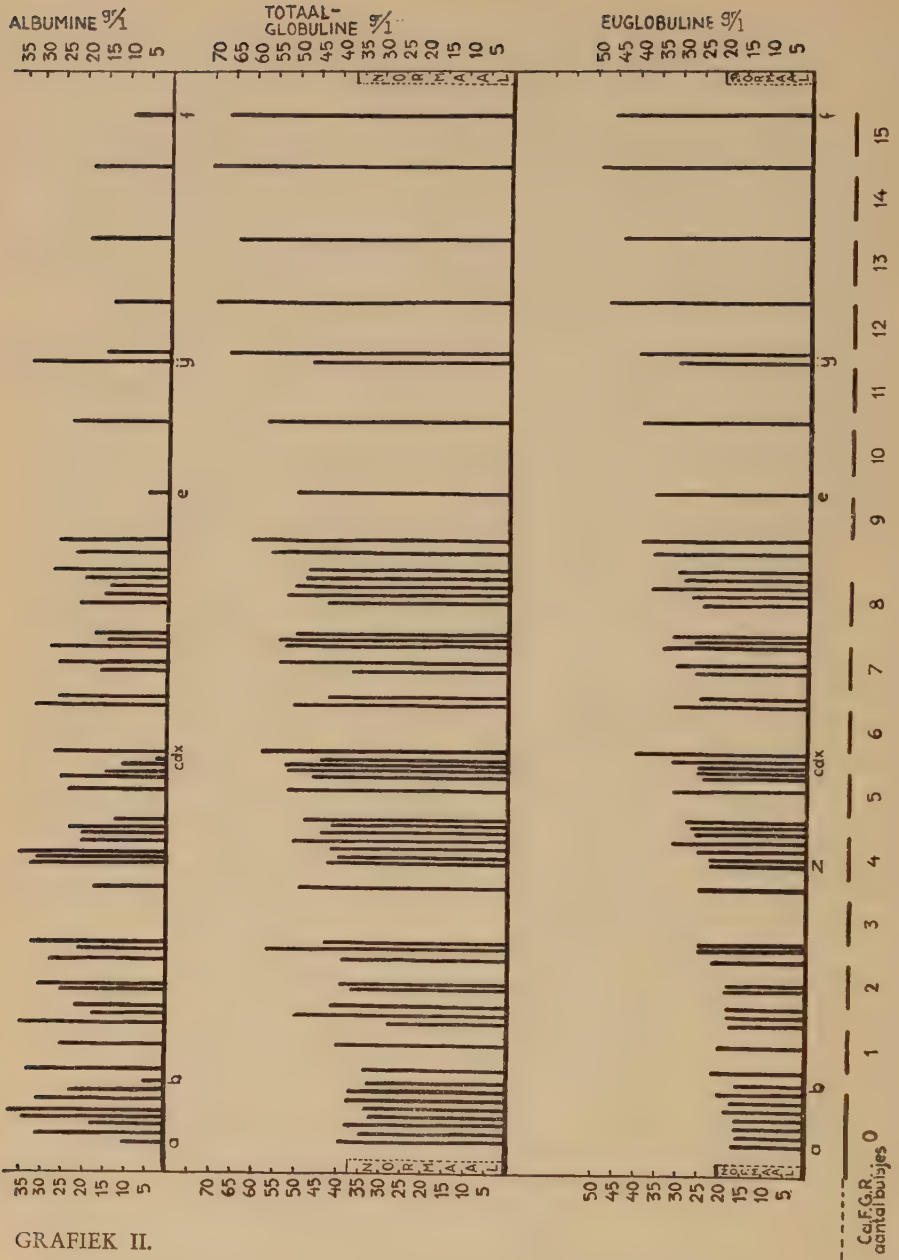
De in zekere mate aanwezig gebleken correlatie met het totaal-globulinegehalte vindt dan zijn verklaring in het feit, dat zowel de totaal-globulinefractie van HOWE als die van MAJOOR de voor de reactie verantwoordelijke onderfractie(s) herbergt, waardoor de wisselingen in het totaal-globulinegehalte dus mede, en in de meeste gevallen zelfs voornamelijk, door deze onderfractie(s) worden bepaald.

Zo gaan dan onze verwachtingen in de richting van het euglobuline, als zijnde de fractie, die voor de afloop, van de Ca.F.G.R. beslissend zou kunnen zijn.

Grafiek II toont inderdaad, dat de beste correlatie bij dit vergelijkend onderzoek verkregen werd met het euglobulinegehalte van het serum volgens MAJOOR.

Volgens voorlopige cijfers van MAJOOR is hiervan de bovengrens voor normalen 20,8 gr/L. Bezien we nu grafiek II in dit verband.

Zelfs de gemiddelde waarden voor het euglobulinegehalte bij de sera, die een Ca.F.G.R. van 1 en 2 buisjes vertonen liggen reeds hoger dan die, waarbij de Ca.F.G.R. negatief werd bevonden.



GRAFIEK II.

In deze grafiek ziet men het eiwitspectrum volgens MAJOOR van 54 sera met de daarmede corresponderende waarde voor de Ca.F.G.R.

Op de abscis is het aantal buisjes voor de Ca.F.G.R. aangegeven.

De eiwitfracties zijn weergegeven door verticale lijnen, het albumine (boven), het totaalglobuline, dus pseudoglobuline plus euglobuline (midden), het euglobuline (onder) in gr/L.

De normale waarden voor het euglobuline en totaal-globuline zijn gemiddelden van een aantal waarnemingen van MAJOOR (1946), zij zijn links en rechts van de grafiek in beeld gebracht.

Na het tweede buisje is het euglobulinegehalte van alle sera duidelijk boven de door MAJOOR aangegeven normaalgrens gelegen en tenslotte is de progressie bij sterker wordende Ca.F.G.R. regelmatig dan in beide voorgaande grafieken.

Ook hier komen onregelmatigheden voor, en evenmin als in de eerder besproken grafieken kunnen we hiervoor een verklaring vinden, door het albuminegehalte van de betreffende sera in aanmerking te nemen.

Indien men bijvoorbeeld de met a, b, c, d, e en f gemerkte sera met een albuminegehalte van ongeveer 10 gr/L of lager beziet in verband met de overige, dan blijkt nergens, dat hier de albuminevermindering hun plaats in de reeks duidelijk naar rechts heeft doen opschuiven en vinden we dus geen duidelijke aanwijzing, dat albuminevermindering op de uitslag der Ca.F.G.R. een noemenswaardige invloed heeft.

Van enige sera (x en y) die deze grafiek ontsieren, omdat zij wat erg uit de toon vallen, is ook het electrophoretische eiwitspectrum bekend, (No. VII en XIV in grafiek III op blz. 48).

Er werd daarbij in serum x aanzienlijk minder, in serum y aanzienlijk meer γ -globuline gevonden, dan het euglobulinegehalte vlg MAJOOR in deze sera zou doen vermoeden. Ik meen dan ook, dat in deze twee gevallen, ondanks het feit dat zij in deze grafiek uit de toon vallen, dit niet tegen de Ca.F.G.R. pleit, maar mogelijk aan een vergissing in de eiwitspectrumbepalingen heeft gelegen. *)

Tenslotte zou men kunnen opmerken, dat uit dit onderzoek zou zijn gebleken, dat de drempelwaarde voor de Ca.F.G.R. te laag is gelegd.

Inderdaad bleek bij een positieve reactie van 1 of 2 buisjes er vaak geen of slechts een zeer geringe vermeerdering van het euglobulinegehalte te bestaan.

Toch meen ik redenen te hebben de reactie in deze uitvoering te handhaven.

Bij mijn proeven op normalen werd hoogst zelden een gelvorming in het eerste buisje waargenomen.

Verder heb ik, zoals uit het tweede gedeelte van dit proefschrift blijken zal, bij een aantal luespatiënten het beloop der reactie tijdens het genezingsproces gevolgd. Steeds weer bleek daarbij, dat wanneer het serum tot een waarde voor de Ca.F.G.R. van 2 en 1 buisje was teruggelopen, ook deze laatste „afwijking” bij later onderzoek nog verdween.

Hoewel dus het vinden van een Ca.F.G.R. van 1 en 2 buisjes van geen grote betekenis is, kan het naar mijn ervaring toch niet geheel normaal worden genoemd.

Conclusies:

1. *Er bleek verband aanwezig tussen de sterkte van de calcium-formolgelreactie en het totaalglobulinegehalte vlg. HOWE van het serum.*
2. *Een minder nauw verband werd opgemerkt met het totaalglobulinegehalte vlg MAJOOR.*
3. *Een overwegend zeer goede correlatie bleek te bestaan tussen het euglobulinegehalte vlg MAJOOR en de sterkte der Ca.F.G.R.*
4. *Van albuminevermindering was geen duidelijke invloed op de Ca.F.G.R. aantoonbaar.*

*) In dit verband zij erop gewezen, dat deze serie eiwitspectrabepalingen vlg Majoor in het routinewerk van het Laboratorium der Interne Kliniek heeft megelopen en zij dus niet zijn uitgevoerd met de bijzondere zorgen, anders bij een wetenschappelijk onderzoek gebruikelijk. Zo zijn bijvoorbeeld bij onwaarschijnlijke uitkomsten als deze, de bepalingen niet herhaald. Fouten, op vergissingen berustend zijn dus niet met zekerheid uitgesloten en dit geldt temeer voor de euglobulinefractie, welke bij deze methode uiteraard het sluitstuk vormt, van de berekening.

HOOFDSTUK VIII

VERGELIJKING TUSSEN DE RESULTATEN VAN ELECTROPHORETISCH ONDERZOEK EN DE UITSLAG DER CALCIUM-FORMOLGELREACTIE BIJ EEN AANTAL SERA

Het in de voorgaande hoofdstukken reeds hier en daar over electrophorese opgemerkte, het door VERSCHURE geconstateerde verband tussen de standaard-formolgelreactie en de γ -globulinefractie, het door MAJOR bestudeerde verband tussen zijn euglobulinefractie en de γ -globulinefractie (terwijl de Ca.F.G.R. met dit euglobulinegehalte een goede correlatie bleek te bezitten) zijn evenzovele argumenten, om minstens enige correlatie te verwachten tussen de uitslag van de quantitative calcium-formolgelreactie en het γ -globulinegehalte van het betreffende serum.

Het was dan ook zeer aanlokkelijk, om als slot van mijn studie, die leidde tot het ontstaan van de Ca.F.G.R., een dergelijk vergelijkend onderzoek te verrichten.

De gelegenheid hiervoor werd mij geboden. De hier verder te beschrijven electrophorese-experimenten werden verricht door Dr. L. W. JANSSEN, met het apparaat dat staat opgesteld in het Staatsveeartsenijkundig Onderzoekingsinstituut te Amsterdam.

De electrophoresetechniek, die vooral door TISELIUS en zijn school enorm werd verbeterd, berust op het principe, dat als men de colloïdale deeltjes van een sol, zoals bloedserum, in een electrisch veld brengt, deze zich in een bepaalde richting en met een bepaalde snelheid gaan voortbewegen.

Deze verplaatsing en de snelheid, waarmede zulks geschiedt, is afhankelijk van de lading der deeltjes.

Door het amphotere karakter der eiwitten is hun lading afhankelijk van de pH van het milieu en naarmate het iso-electrische punt van een eiwitstof verder van deze pH verwijderd ligt, heeft zij een grotere lading.

Bij de physiologische pH is de lading van alle serumeiwitten negatief. Zij is voor het γ -globuline het geringste, en in de volgorde β -globuline, α -globuline en albumine toenemend.

In het electrophorese-experiment is de bewegingssnelheid voor de verschillende serumeiwitfracties dus ongelijk en na verloop van tijd komen zij uiteen te liggen.

Daarbij gaat het albumine voorop, gevolgd door het α -globuline, daarop het β -globuline en tenslotte het γ -globuline.

De daardoor ontstane grensvlakken kunnen door een vernuftig optisch systeem worden geregistreerd en men verkrijgt zo een „diagram”, bestaande uit meestal vier toppen. Elk dezer toppen komt overeen met het grensvlak van een der eiwit-

ten en indien men het oppervlak dezer toppen uitmeet, dan kan men daarmede de relatieve gehalten der diverse fracties berekenen. *)

In totaal 16 sera werden electrophoretisch onderzocht en de resultaten met de Ca.F.G.R. vergeleken. Ook de R. v. M. S. en de bezinkingssnelheid van het betreffende bloed werden onderzocht. In het laboratorium der Interne Afdeling van Prof. BORST in het Binnengasthuis werd voor mij het totaal-eiwit vlg. KJELDAHL bepaald.

Tenslotte bepaalde men daar van deze sera tevens het eiwitspectrum door enkelvoudige uitzouting met de concentraties vlg. MAJOR en een albumine/globuline-scheiding vlg. HOWE.

De absolute waarden voor de electrophoretisch verkregen fracties werden berekend uitgaande van het totaal-eiwit vlg. KJELDAHL.

In een overzichtstabel No. 3 op blz. 46 vindt men het resultaat van dit vergelijkend onderzoek in beeld gebracht en in grafiek III op blz. 46 werd het grafisch voorgesteld.

Conclusies uit het electrophoretisch onderzoek.

Wanneer men aan de hand van tabel 3 de correlatie van de Ca.F.G.R. met de verschillende, langs electrophoretische weg verkregen eiwitfractiewaarden gaat bezien, dan wil ik tijdelijk serum III buiten beschouwing laten. De reden waarom dit uitzonderlijke serum apart wordt besproken, zal verderop worden gemotiveerd.

Er blijkt dan inderdaad een zeer goede correlatie te bestaan tussen het γ -globulinegehalte van een serum en de uitslag van de Ca.F.G.R.

Voor al geldt dit bij vergelijking met het absolute γ -globulinegehalte (kolom 9).

*) Voor een uitvoerige beschrijving van de gebruikte apparatuur en de techniek zij verwezen naar het proefschrift van WESTERMANN (1945) en van VERSCHURE (1946).

Terwille van de vergelijkbaarheid van de in dit onderzoek verkregen resultaten met andere electrophorese-experimenten, dient het volgende te worden opgemerkt.

Het te onderzoeken serum, dat in nuchtere toestand van de patiënt werd afgenomen, werd met de bufferoplossing verdund tot de totaal-eiwitconcentratie nog ongeveer 20 gr/L bedroeg. Dit werd refractometrisch bepaald.

Als buffer oplossing werd gebruikt een fosfaatbuffer van de volgende samenstelling: 2,14 gr Na_2HPO_4 2aq

0, 21 gr NaH_2PO_4 2aq.

8,5 gr NaCl.

aq. dest. tot 1L.

De pH dezer oplossing is 7,6.

De serumverdunding werd vervolgens tegen deze bufferoplossing gedurende 24 uur gedialyseerd in een koelcel bij 4 graden Celcius.

Het serum was dan gereed voor onderzoek en werd in het toestel geplaatst. Op de elektroden werd een spanningsverschil van 200 volt aangebracht (stroomsterkte 50 mA) en de electrophorese werd voortgezet, totdat een optimaal beeld werd verkregen. (2—3 uur).

Voor de optische registratie werd gebruik gemaakt van de methode van PHILPOTSVENSSON, door ZERNIKE en JANSSEN verbeterd.

Na vergroting van de fotografische opnamen der diagrammen werd het oppervlak der toppen met behulp van een planimeter gemeten.

Dat de voor het γ -globuline gevonden waarden met dit toestel hoger liggen dan bij verschillende andere, wordt verklaard door het feit, dat het delta-effect hier onder de γ -top valt. Deze constante fout speelt dus bij onderlinge vergelijking der resultaten geen rol.

Het resultaat van de negatieve pool werd voor dit onderzoek gebruikt.

Deze goede overeenkomst moge ook blijken uit grafiek III, waarin de absolute waarden voor de verschillende fracties zijn in beeld gebracht.

Serum III vormt hierop een uitzondering, wijl daarvoor de electrophorese een normaal γ -globulinegehalte aangeeft, terwijl in de Ca.F.G.R. gelvorming in 4 buisjes (verd. 85/100) optreedt.

Hiervoor is echter de volgende verklaring.

Dit serum was van een patiënte, welke lijdende was aan een uitgebreide xanthomatosis tuberosum multiplex. Er bestond een stoornis in de lipoidstofwisseling, het cholesterinegehalte van het bloed bedroeg 795 mgr% (normaal tot 250 mgr%).

TABEL 3

	Totaal eiwit (KJEL- DAHL) gr/l	Electrophorese relatieve waarden				Electrophorese absolute waarden			
		alb. %	α glob. %	β glob. %	γ glob. %	alb. gr/l	α glob. gr/l	β glob. gr/l	γ glob. gr/l
Normale waarden:	65-80	57.1-66.9	4.8-10.1	10.3-13.2	17.4-23.4	38.9-47.9	4.7-5.8	7.7-9.5	13.6
I. Ziekte van WEBER CHRISTIAN.	66,5	50,0	10,1	10,4	29,5	33,3	6,7	6,9	19,3
II. Erythrodermia psoriatica.	76,0	53,0	8,7	10,0	28,3	40,0	6,6	7,6	21,8
III. Xanthoma tub. mult.	75,0	45,3	6,2	25,9	22,6	34,0	4,7	19,4	17,9
IV. Atopisch eczeem.	71,0	48,9	6,4	12,1	32,6	34,7	4,5	8,6	23,2
V. Pemphigus vulg.	65,0	41,3	12,4	13,9	32,4	26,8	8,1	9,0	20,9
VI. Lupus erythem. acut. (diss. (B).	65,0	34,2	12,6	10,3	42,9	22,2	8,3	6,7	27,8
VII. Arthritis gonorrh.	85,0	41,7	11,5	13,1	33,7	35,4	8,8	11,1	29,5
VIII. Lues II.	82,0	46,7	5,1	12,4	35,8	38,3	4,2	10,2	29,9
IX. Lues III.	80,0	41,2	9,4	14,1	35,3	33,0	7,5	11,3	28,2
X. Lepra tub.	64,0	18,4	25,0	17,2	39,4	11,8	16,0	11,0	25,2
XI. Lymphopathia venerea.	74,0	40,2	8,3	17,6	33,9	29,7	6,1	13,0	25,2
XII. Pemphigus vulg.	79,0	33,0	13,5	16,4	37,1	26,0	10,7	13,0	29,3
XIII. Lupus erythem. acut. diss. (B).	87,0	42,7	6,2	9,5	41,6	37,1	5,4	8,3	36,4
XIV. Lupus erythem. acut. diss. (S).	79,0	36,8	5,2	9,0	49,0	29,1	4,1	7,2	38,8
XV. Lupus erythem. acut. diss. (S).	81,0	28,3	8,4	7,9	55,4	22,9	6,8	6,4	44,5
XVI. Lues II.	83,0	30,4	5,6	13,0	51,0	25,2	4,6	10,8	42,4
Kolom:	1	2	3	4	5	6	7	8	9

Kolom 1 bevat de totaal-eiwitgehalten vlg. KJELDAHL. De normale waarden zijn ontleend aan DE VRIES (1938) en GUTMAN (1941).

Kolom 2, 3, 4, 5 geeft de relatieve waarden der electrophorese, uitgedrukt dus in % van het totaal. De normale waarden zijn ontleend aan WESTERMANN (1945), zoals deze door hem onder dezelfde proefomstandigheden en met hetzelfde apparaat werden gevonden bij een aantal normalen.

Kolom 6, 7, 8, 9. De absolute waarden der electrophoresefracties berekend uit de relatieve op het totaal-proteïne vlg. KJELDAHL. De cijfers, die als normaal moeten gelden zijn berekend door de gemiddelde relatieve waarden van WESTERMANN op de als normaal gegeven cijfers voor het totaalproteïne toe te passen.

Kolom 10, het resultaat der Ca.F.G.R., uitgedrukt in het aantal buisjes waarin na 24 uur gelvorming was opgetreden, de reactie uitgevoerd met de in dit onderzoek gebruikte verdunningsreeks.

Kolom 11, 12, 13. Het eiwitspectrum vlg. MAJOUR, het euglobuline voorop ge-

Waar deze lipoiden grotendeels aan de β -globulinen gebonden zijn als z.g. lipo-proteïnen en in het electrophorese-experiment met dezelfde snelheid als de β -globulinen meelopen, vindt men in het diagram, dat in wezen refractometrisch tot stand komt, bij een dergelijk serum een zeer hoge β -globulinetop, welke echter voor een groot deel door deze lipoiden veroorzaakt wordt. Electrophoretisch zal in een dergelijk serum een teveel aan β -globulinen en een daaruit volgende te lage waarde voor de overige fracties worden gevonden en in werkelijkheid zal dit serum meer γ -globulinen bevatten dan een berekening uit het electrophoresediagram aangeeft.

Op deze wijze meen ik de Ca.F.G.R. van 4 buisjes te moeten verklaren en daarbij voel ik mij gesteund door de uitkomsten van de eiwitspectrumbepaling

Eiwitspectrum MAJOOR			Eiwitspectrum HOWE		Totaal glob.		alb./ γ - glob. quo- tient	R.V. M.S.	B.S. één uur	
Euglob. gr/l	ps. glob. gr/l	alb. gr/l	alb. gr/l	glob. gr/l	MAJ. gr/l	Elect. gr/l				
20.2-20.8	10.8-16.4	39.5-47.5	50.4-60.4	16.4-26.3	$\pm$ 34.5	26-32				
16,0	18,9	31,6	42,3	24,2	34,9	33,2	1,67	0	24	I. Ziekte van WEBER CHRISTIAN.
25,0	18,1	32,4	45,5	30,0	43,1	35,6	1,87	1	6	II. Erythrodermia psoriatica.
22,8	19,6	32,6	44,5	30,5	42,4	41,1	2,00	2	?	III. Xanthoma tub. mult.
22,3	17,7	31,0	44,0	27,0	40,0	36,2	1,50	2	3	IV. Atopisch eczeem.
26,3	17,7	20,5	33,5	31,0	44,0	38,2	1,27	6	68	V. Pemphigus vulg.
27,0	14,5	23,5	32,0	33,0	41,5	42,8	0,80	7	34	VI. Lupus erythem. acut. diss. (B).
40,0	18,0	27,0	35,5	49,5	58,0	49,5	1,20	2	69	VII. Arthritis gonorrh.
31,0	19,2	31,8	41,0	41,0	50,2	43,8	1,30	5	75	VIII. Lues II.
34,4	18,0	28,0	38,4	42,0	52,4	47,2	1,16	7	97	IX. Lues III.
36,8	13,2	14,0	21,9	42,1	50,0	52,2	0,47	7	129	X. Lepra tub.
30,3	16,8	27,2	38,4	35,9	47,1	44,2	1,18	7	49	XI. Lymphopathia venerea.
36,0	21,0	22,0	39,0	40,0	57,0	53,0	0,89	7	40	XII. Pemphigus vulg.
39,0	21,8	26,2	42,7	44,3	60,8	49,9	1,03	5	54	XIII. Lupus erythem. acut. diss. (B).
30,5	16,0	32,7	42,0	37,2	46,5	49,9	0,75	7	95	XIV. Lupus erythem. acut. diss. (S).
40,0	26,0	15,0	30,0	51,0	66,0	58,1	0,51	8	125	XV. Lupus erythem. acut. diss. (S).
47,5	22,0	13,5	27,7	55,3	69,5	57,7	0,59	7	106	XVI. Lues II.
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	

plaatst. De normale waarden zijn voorlopige cijfers door MAJOOR gevonden en ontleend aan een ter publicatie gereedliggend artikel.

Kolom 14, 15 het albumine-globuline vlg. HOWE. De normale waarden zijn van DE VRIES (1938).

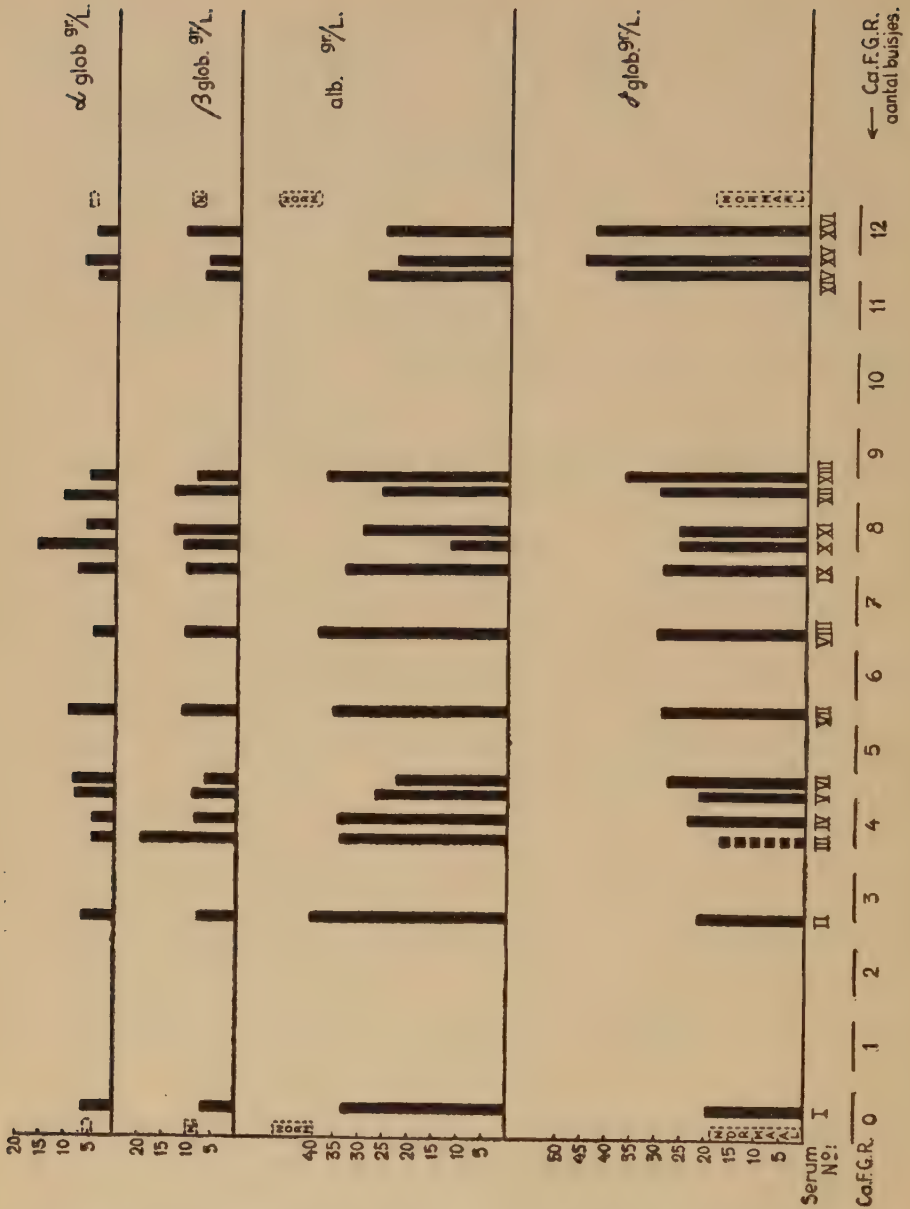
Kolom 16, het totaalglobuline vlg. MAJOOR. De normale waarden uit de gemiddelden van kolom 11 en 12 berekend.

Kolom 17, het totaalglobuline electrophoretisch. De normale waarde is berekend uit de gemiddelde relatieve waarden van WESTERMANN, toegepast op de grenswaarden voor normalen voor het totaal-proteïne vlg. KJELDAHL.

Kolom 18 geeft het albumine/ γ -globulinequotiënt electrophoretisch.

Kolom 19 het aantal gevlokte buisjes in de reactie van MANCKE-SOMMER.

Kolom 20 de één-uur waarde voor de bezinkingssnelheid der rode bloedlichaampjes vlg. WESTERGREN.



Grafiek III geeft een beeld van de resultaten, verkregen bij electrophoretisch onderzoek van 16 sera.

De waarden voor de verschillende eiwitfracties zijn weergegeven in gr/L. Zij werden berekend uit de relatieve waarden van het electrophoretisch onderzoek en het totaal-proteïne, bepaald vlg. KJELDAHL.

Op de abscis vindt men de waarden voor de Ca.F.G.R., uitgedrukt in het aantal buisjes dat gelvorming vertoonde, weergegeven.

vlg. MAJOR bij deze patiënte. Daarbij werd vermeerdering van het euglobulinegehalte gevonden en wel een hoeveelheid, die zeer goed bij een Ca.F.G.R. van 4 buisjes past. (Vergelijk Grafiek II serum Z blz. 42).

Nu is het theoretisch reeds niet waarschijnlijk, dat de neiging tot gel-vorming van een serum bij toevoeging van formaline en calciumchloride geheel en uitsluitend van het γ -globuline afhankelijk zou zijn, zonder dat de andere fracties en de verhoudingen in het gehele complex daarop althans enige invloed zouden hebben.

Er zijn dan ook in de hier weergegeven gevallen voorbeelden aanwijsbaar, waar vermoedelijk dergelijke neven-invloeden in het spel zijn.

De sera V, X en XI maken in grafiek III de indruk, iets te ver naar rechts terecht te zijn gekomen. Zij geven dus een iets sterkere Ca.F.G.R. dan hun γ -globulinegehalte zou doen vermoeden, hoewel dit laatste wel duidelijk is verhoogd. Mogelijk ligt de oorzaak hiervan in hun vrij laag albuminegehalte (bij serum X zelfs zeer laag), zodat hier het vermoeden opkomt, dat albuminevermindering de reactie in geringe mate zou bevorderen.

Bij de sera VIII en XIII valt daarentegen de Ca.F.G.R. in vergelijking met het γ -globulinegehalte wat aan de lage kant uit. Hun albuminegehalte heeft zich op een betrekkelijk hoog niveau gehandhaafd en de Ca.F.G.R. is hierdoor mogelijk iets geremd.

Bij serum X is bovendien het α -globuline en bij serum XI het β -globulinegehalte iets verhoogd, welke factoren daar eveneens enige invloed kunnen hebben gehad om de Ca.F.G.R. wat hoger te doen uitvallen.

Wanneer we dan ook voor de practijk de volgende conclusie trekken:

De Ca.F.G.R. wordt in serum positief, indien het absolute γ -globulinegehalte boven normale waarden is gestegen en de sterkte der Ca.F.G.R. is een goede maat voor dit γ -globulinegehalte,
dan verwaarlozen we, vermoedelijk voor de practijk terecht, de mogelijke invloed van de albuminefractie, en overige globulinefracties.

Als normale waarde voor het totaaleiwit van serum bepaald vlg. KJELDAHL wordt opgegeven 65—80 gr/L (DE VRIES 1938, GUTMAN en medewerkers 1941).

WESTERMANN (1945) vond als normale relatieve waarde voor het γ -globuline met ditzelfde apparaat en onder gelijke proefomstandigheden bepaald, als laagste waarde 17,4 % en als hoogste 23,3 %.

Hieruit kunnen we dus berekenen, dat het hoogste γ -globulinegehalte, dat als normaal kan worden beschouwd, ongeveer zal mogen bedragen: 23,3/100 van 80, ofwel 18,6 gr/L.

Waar nu de Ca.F.G.R. empirisch zo werd ingesteld, dat normaal serum nog juist een negatieve reactie gaf, zouden we uit het bovenstaande moeten aannemen, dat bij een γ -globulineconcentratie van iets meer dan 18,6 gr/L de Ca.F.G.R. in het eerste onverdunde buisje positief zal gaan worden.

Serum I nu was van een patiënte, waarbij de Ca.F.G.R. bij een op verschillende dagen herhaald onderzoek een vrij sterke viscositeitsverandering in het eerste buisje gaf, zonder dat het geheel aan het criterium voldeed, waarop het positief kon genoemd worden. Dit serum gaf dus een Ca.F.G.R. van $\frac{1}{2}$ en lag blijkbaar juist op de grens, terwijl het γ -globulinegehalte bij electrophoretisch onderzoek 19,6 gr/L bleek te bedragen.

Op grond van bovenstaande berekening dat 18,6 gr/L nog normaal is en daarbij gesteund door de bevindingen bij serum I, zouden we dus tot de conclusie moeten komen:

Bij de Ca.F.G.R. treedt gelvorming in het eerste buisje op, wanneer de γ -globulineconcentratie van het serum ongeveer 19,5 gr/L of meer bedraagt.

Wordt nu bij een bepaald serum de reactie tot en met het 5e buisje positief bevonden (verdunding 80/100), dan zou dus in dit buisje eveneens 19,5 gr/L aanwezig zijn, hetgeen betekent dat de γ -globulineconcentratie in het onverdunde serum $100/80 \times 19,5 = 24,4$ gr/L is.

Op deze wijze kunnen we het volgende schema berekenen:

TABEL 4.

Ca.F.G.R. (aantal buisjes)	γ -globulinegehalte van het serum in gr/L
0 (negatief)	< 19,5
1 (onverdund)	19,5
2 (verd. 95/100)	20,5
3 90/100	21,7
4 85/100	22,9
5 80/100	24,4
6 75/100	26,0
7 70/100	27,9
8 65/100	30,0
9 60/100	32,5
10 55/100	35,5
11 50/100	39,0
12 45/100	43,3
13 40/100	48,8
14 35/100	55,7
15 30/100	65,0

Bij een Ca.F.G.R. van bijvoorbeeld $5\frac{1}{2}$ kunnen we door interpolatie tussen 5 en 6 hiervoor het γ -globulinegehalte aangeven.

Met dit schema zouden we dus bij het vinden van een bepaalde waarde voor de Ca.F.G.R. het γ -globulinegehalte van het betreffende serum bij benadering kunnen aangeven. *)

In Tabel 5 zijn de uit de Ca.F.G.R. berekende, en de bij electrophorese gevonden waarden voor het γ -globulinegehalte naast elkaar geplaatst; in de 5e kolom is de afwijking hier tussen aangegeven.

In de laatste kolom vindt men het euglobuline vlg. MAJOR ter vergelijking.

Men zal tot de overtuiging moeten komen dat deze cijfers, voor een zo eenvoudige techniek, vergeleken met de zo ingewikkelde en kostbare techniek der electrophorese wonderwel kloppen.

Temeer is dit het geval, wanneer we in aanmerking nemen, dat de grootste gevonden verschillen blijkbaar niet het gevolg zijn van grofheid der reactie, maar van het niet geheel juiste uitgangspunt, waarop de tabel en berekening zijn gebaseerd, als zouden het uitsluitend de γ -globulinen zijn, die de uitslag van de Ca.F.G.R. bepalen.

De grotere afwijkingen in de sera X, XI en XIII moeten dan ook m.i. met de verwaarlozing der andere factoren verklaard worden.

*) Het γ -globulinegehalte bepaald met het door mij gebruikte apparaat en de daarbij gebruikte proefomstandigheden.

TABEL 5

Serum No.	Ca.F.G.R.	γ -glob. berekend met tabel 4	γ -glob. bij electrophorese	afwijking tussen berekende en gevonden waarde	Euglobuline vgl. Majoor
I	0	< 19,5	19,6	> 0,2	16,0
II	2 $\frac{3}{4}$	21,4	21,4	0	25,0
III	4,-	22,9	17,0	+ 5,9	22,8
IV	4	22,9	23,1	— 0,2	22,3
V	4 $\frac{1}{4}$	23,3	21,1	+ 2,2	26,3
VI	4 $\frac{1}{2}$	23,7	27,9	— 4,2	27,0
VII	5 $\frac{1}{2}$	25,2	28,6	— 3,4	(40,0) **)
VIII	6 $\frac{1}{2}$	27,0	29,4	— 2,4	31,0
IX	7 $\frac{1}{4}$	28,5	28,4	+ 0,1	34,4
X	8	30,0	25,2	+ 4,8	36,8
XI	8	30,0	25,1	+ 4,9	30,3
XII	8 $\frac{1}{2}$	31,2	29,3	+ 1,9	36,0
XIII	8 $\frac{3}{4}$	32,0	36,2	— 4,2	39,0
XIV	11 $\frac{1}{2}$	41,1	38,7	+ 2,4	(30,5) **)
XV	11 $\frac{1}{2}$	41,1	44,9	— 3,8	40,0
XVI	12	43,3	42,3	+ 1,0	47,5

Voor serum III werd de reden van de slechte correlatie reeds opgegeven, waarbij werd aannemelijk gemaakt dat dit de Ca.F.G.R. niet als fout mag worden aangerekend.

Men kan m.i. dan ook zeggen, dat wanneer het erom gaat het γ -globulinegehalte van een serum bij benadering te bepalen, men minstens evengoed de Ca.F.G.R. kan toepassen dan de zoveel ingewikkelder bepaling van het eiwitpectrum door middel van uitzouting. Het euglobuline vlg. MAJOR blijkt namelijk geen betere overeenkomst met het γ -globuline te vertonen, dan door middel van Tabel 4 berekende waarden uit de Ca.F.G.R.

De „euglobuline”bepaling vlg. de methode van HOWE (Na_2SO_4 concentratie 135 gr/L) is voor vergelijking met de γ -globulinen der electrophorese wel geheel ongeschikt.

Een blik in de tabellen van DE VRIES (1938) en GUTMAN (1941) is voldoende om hiervan te overtuigen. Zo geeft DE VRIES op als normale waarden voor deze fractie 2,1—5,8 gr/L, GUTMAN 1,0—4,0 gr/L, terwijl dit voor γ -globuline ongeveer 18,5 gr/L is. DE VRIES vond daarbij reeds positieve St.F.G.R. bij 6,9 gr/L, terwijl hiervoor een γ -globulineconcentratie van ongeveer 27 gr/L nodig is.

De euglobulinefractie van HOWE geeft dus geen met het γ -globulinegehalte van een serum vergelijkbare waarden.

Tenslotte zij hier nog opgemerkt, dat de conclusie van VERSCHURE (1946) als zou de St.F.G.R. positief worden, wanneer het γ -globulinegehalte van een serum meer dan 26 gr/L bedraagt, ten naaste bij door mijn onderzoek wordt bevestigd. Een positieve St.F.G.R. komt immers overeen met een Ca.F.G.R. reactie van 7 buisjes of meer. Men vergelijkte dit in tabel 4 en tabel 3.

**) Zie noot op blz. 43.

HOOFDSTUK IX

VERGELIJKING VAN DE MET DE REACTIE VAN MANCKE SOMMER VERKREGEN UITKOMSTEN MET DIE VAN DE CALCIUM-FORMOLGELREACTIE

De bestaande opvattingen omtrent de oorzaken van een positief worden van de reactie van MANCKE SOMMER, met name de invloed van albuminevermindering als neven-factor, konden in dit onderzoek worden bevestigd, hetgeen bij bestudering van de overzichtstabellen 2 en 3 duidelijk wordt.

De overheersende invloed van het γ -globuline-(euglobuline)gehalte op de afloop van de R.v.M.S. enerzijds en op de St.F.G.R. en Ca.F.G.R. aan de andere kant, doet een verregaand parallelisme verwachten van de resultaten, die we verkrijgen, wanneer we beide soorten van reacties naast elkaar op een aantal sera uitvoeren.

Inderdaad bleek in mijn onderzoek deze correlatie aanwezig en aan bepaalde normen gebonden.

Eventuele afwijkingen van deze norm zullen meestal kunnen worden verklaard met het feit, dat in de vlokingsreacties met sublumaat vermindering van het albuminegehalte, naast een eventuele γ -globuline vermeerdering, een duidelijk waarneembare invloed op de reactie uitoefent, terwijl dit voor de gelvorming met formaline in de literatuur meestal wordt ontkend en ook bij het in mijn onderzoek verwerkte materiaal, door vergelijking met het eiwitspectrum van MAJOOR niet kon worden vastgesteld en bij vergelijking met de electrophorese in ieder geval van zeer geringe invloed bleek.

Daarnaast dient men echter een andere factor in het oog te houden, die ons inzicht in de onderlinge verhouding van beide soorten van reacties zou kunnen vertroebelen en wel het feit, dat de temperatuurgevoeligheid van de R.v.M.S. zeker groter is gebleken dan die van de Ca.F.G.R.

Bij een massale vergelijking als in onderstaande tabellen, waar hiermede geen rekening is gehouden, zal deze factor zeker hier en daar zijn invloed hebben doen gelden.

Dat het te verwachten parallelisme inderdaad groot was moge uit de volgende gegevens blijken.

Vóórdat de Ca.F.G.R. kon worden uitgevoerd, werden door mij een groot aantal sera met de R.v.M.S. en de St.F.G.R. onderzocht.

Op een totaal van 1136 sera werd daarbij 111 maal een positieve St.F.G.R. aangetroffen, terwijl bij 12 sera de reactie met plus/minus werd gewaardeerd.

De daarmede corresponderende uitslagen van de R.v.M.S. zijn in de onderstaande tabel weergegeven.

TABEL 6.

		Reactie van Mancke-Sommer aantal buisjes vlokking.								
		0	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
111 sera met positieve St.F.G.R.	. .	0	0	0	0	0	7	24	54	26
12 sera met St.F.G.R. plus/minus	. .	0	0	0	0	0	1	6	4	1

Op 123 sera met een positieve of nagenoeg positieve St.F.G.R. werden dus met de reactie van M.S. steeds duidelijke afwijkingen gevonden.

Het omgekeerde bleek echter niet op te gaan, herhaaldelijk vindt men vlokking in 5, 6, en zelfs 7 buisjes bij de R.v.M.S. zonder dat de St.F.G.R. aantoonbare afwijkingen gaf.

Deze te verwachten correlatie was nu in hare fijnere nuances ook beter te bestuderen, sinds ik de formogelreactie quantitatief uitvoerde.

In tabel 7 is een vergelijking van de Ca.F.G.R. met de R.v.M.S. bij 365 sera in beeld gebracht.

TABEL 7.

R. van MANCKE SOMMER
aantal buisjes vlokking

Ca.F.G.R. aantal buisjes	0	1	2	3	4	5	6	7	8
0	34	58	19	2	2	—	—	—	—
I	4	17	10	2	4	3	—	—	—
II	2	13	13	5	9	5	1	—	—
III	3	5	9	3	9	6	—	1	—
IV	—	1	4	3	7	5	6	1	—
V	—	1	2	3	2	11	7	2	—
VI	—	—	1	—	2	5	6	5	—
VII	—	—	—	—	—	5	7	4	—
VIII	—	—	—	—	—	3	8	5	—
IX	—	—	—	—	—	1	—	2	—
X	—	—	—	—	—	—	1	—	—
XI	—	—	—	—	—	—	1	4	2
XII	—	—	—	—	—	—	—	2	1
XIII	—	—	—	—	—	—	—	2	1
XIV	—	—	—	—	—	—	—	—	2

We zien uit deze tabel dat een sterk positieve R.v.M.S. niet voorkwam zonder dat ook de Ca.F.G.R. althans minstens zwak positief was.

Bij een sterk positieve Ca.F.G.R. werden ook altijd afwijkingen met de R.v.M.S. gevonden. Er blijken in de onderlinge verhouding verder nogal variaties te bestaan.

We kunnen nu enkele sera, die zich in de tabel, voor wat betreft hun onderlinge correlatie van de R.v.M.S. en Ca.F.G.R., van het gros onderscheiden, en waarvan tevens het volledige eiwitspectrum bekend is, nader onder ogen zien.

Zo zien we onder 115 sera, wier Ca.F.G.R. geheel negatief uitviel er twee, die een vlokking in 4 buisjes van de R.v.M.S. vertonen.

Hun eiwitspectrum geeft hiervoor een verklaring.

	Ca.F.G.R.	R.v.M.S.	MAJOOR			HOWE	
			alb.	ps. glob.	euglob.	alb.	glob.
Pat.R.	0	4	10,5	22,3	17,2	22,3	27,7
Pat.Th.	0	4	5,5	17,0	16,2	19,6	19,1

De 4 buisjes vlokking in de R.v.M.S. zijn in deze gevallen blijkbaar uitsluitend aan hypalbuminaemie te wijten. In overeenstemming met de zeer geringe gevoeligheid van de Ca.F.G.R. voor deze invloed en het afwezig zijn van een hyper-euglobulinaemie is deze laatste reactie in beide gevallen negatief.

Raadplegen we wederom tabel 7 en bezien we de 27 sera, waarbij een Ca.F.G.R. van 4 buisjes werd gevonden, dan blijkt dat een daarbij behorende uitslag van de R.v.M.S. van 2 buisjes aan de lage kant is, een van 6 buisjes aan de hoge kant.

Bezien we nu twee sera uit het electrophorese onderzoek waar deze verhoudingen bestonden:

	Ca.F.G.R.	R.v.M.S.	alb.	γ -globuline
Pat I. pemphigus vulg.	4 $\frac{1}{4}$	6	26,8	21,1
Pat S. atopisch eczeem	4	2	34,7	23,1

Het uitvoeren van de R.v.M.S. naast de Ca.F.G.R. heeft dan ook reden van bestaan, omdat de combinatie van beide reacties ons in sommige gevallen meer openbaart dan elk voor zich.

Voor het overige bleek de Ca.F.G.R. boven de R.v.M.S. te verkiezen en wel om de volgende redenen:

1. de Ca.F.G.R. is duidelijk objectief afleesbaar, het aflezen van de R.v.M.S. daarentegen is, vooral als het zwakke reacties betreft, niet zo eenvoudig. Herhaaldelijk zal men daarbij twijfelen, of een bepaalde toestandsverandering in een buisje nog als „vlokking” mag worden aangemerkt.
2. De Ca.F.G.R. is ook in hare lagere waarden constant, de zwakke reacties van M.S. zijn dit niet, noch in de duplo's, noch indien men de reactie met serum van enige opeenvolgende dagen herhaalt. Zo trof ik meermalen sera aan, die tussen 3 en 5 op en neer sprongen.
3. De in ons klimaat normaal voorkomende wisselingen in „kamertemperatuur” bleken op de R.v.M.S. meer invloed te hebben dan op de Ca.F.G.R.
4. De gradatie is bij de Ca.F.G.R. veel fijner en constanter.
5. Waar de Ca.F.G.R. practisch van één factor afhankelijk bleek, de R.v.M.S. daarentegen duidelijk van twee factoren, ligt de interpretatie van een bepaalde waarde voor de Ca.F.G.R. meer uniform vast; een vlokking bij de R.v.M.S. in bijvoorbeeld 4 buisjes, kan echter zoals we zagen een geheel verschillende betekenis hebben.

Conclusies:

Wanneer bij een Ca.F.G.R. van een bepaalde sterkte, de R.v.M.S. een relatief hoge uitkomst geeft, dan zal naast de γ -(eu-)globulinevermeerdering in het serum van de patiënt, een relatief aanzienlijke daling in het albuminegehalte bestaan.

HOOFDSTUK X

VERGELIJKING VAN DE CALCIUM-FORMOLGELREACTIE MET DE BEZINKINGSSNELHEID DER RODE BLOEDLICHAAMPJES

In dit onderzoek werd de bezinkingssnelheid der erythrocyten (B.S.) steeds bepaald op een van de meest eenvoudige wijzen, nl. volgens de methode van WESTERGEN, zonder toepassing van enige correctie voor het celvolume.

Het is duidelijk, dat van een groot parallelisme tussen de sterkte van de Ca.F.G.R. van een serum en de B.S. van het betreffende bloed, in het algemeen geen sprake behoeft te zijn.

De hoofdfactor voor de B.S., namelijk het fibrinogeengehalte en enkele nevenfactoren als bijvoorbeeld het celvolume, zijn invloeden, die in serum uiteraard niet meer aanwezig zijn.

De enige factoren, die beide reacties gemeenschappelijk beïnvloeden zijn, voor zover wij weten, de serumglobulinen.

In grafiek IV (op volgende blz.) zijn van 276 bloedmonsters, de daarbij gevonden waarde voor de B.S. en de Ca.F.G.R. in beeld gebracht.

Geheel in overeenstemming met de verwachting, die op theoretische grondslag mag gekoesterd worden, blijkt hieruit het volgende:

1. de B.S. kan tot extreem hoge waarden stijgen, zonder dat de Ca.F.G.R. positief wordt.

De verhoging van de B.S. wordt in dit soort gevallen vermoedelijk uitsluitend veroorzaakt door een sterke toename van het fibrinogeen en eventueel nog geaccentueerd door een lage waarde voor het celvolume.

2. Aan de andere kant blijkt een normale B.S. nog verenigbaar met een positieve Ca.F.G.R. in 5 buisjes (verdunding 80/100), zodat matige verhoging van het γ -globulinegehalte het bezinkingsproces nog niet merkbaar blijkt te beïnvloeden.
3. Hogere waarden voor de Ca.F.G.R. dan 5 buisjes schijnen een normale bezinking uit te sluiten, immers wanneer het γ -globulinegehalte een waarde bereikte, welke de Ca.F.G.R. positief deed zijn in 6 of meer buisjes, dan werd de B.S. steeds eveneens verhoogd gevonden. Bij de gaandeweg sterker positieve Ca.F.G. reacties blijkt de daarbij als laagste geconstateerde waarde voor de B.S. in de verschillende bloedmonsters op een geleidelijk hoger niveau te liggen.

Voor wat betreft de waarde van beide methoden van onderzoek voor de kliniek moge het volgende worden opgemerkt.

Het bepalen van de B.S. is zonder twijfel een veel eenvoudiger en sneller uitvoerbare methode dan het doen van de Ca.F.G.R.

Men dient zich echter wel te realiseren, dat de B.S. afhankelijk is van een veelvoud van factoren, en dat dus een bepaalde waarde van bijvoorbeeld 50 in

het eerste uur in twee verschillende bloedmonsters, op geheel verschillende veranderingen in de bloedsamenstelling kan berusten.

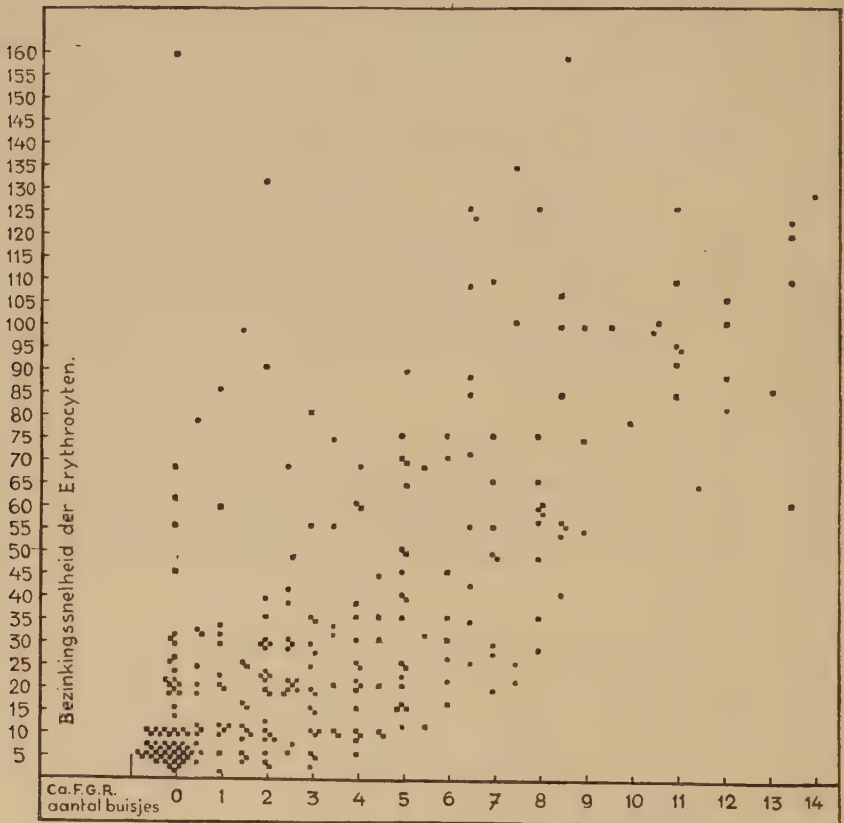
Uit onderlinge vergelijking van de waarden voor de B.S. (eventueel gecorrigeerd voor het celvolume) en de Ca.F.G.R. zal men kunnen uitmaken, of deze verhoogde B.S. in hoofdzaak werd veroorzaakt door een verhoogd fibrinogeen- of globulinegehalte.

Zo krijgt men dan weer enige inlichting omtrent het fibrinogeengehalte van het betreffende bloed.

Een indruk omtrent het fibrinogeengehalte is waarschijnlijk eveneens te verkrijgen, door een daarvoor geschikt gemaakte Ca.F.G.R. op plasma uit te voeren en deze te vergelijken met die op het serum. Volgens de literatuur geeft het fibrinogeen eveneens gelvorming met formaline.

Deze manier van onderzoek werd door mij nog niet beproefd.

GRAFIEK IV.



Er zijn tussen de B.S. en de Ca.F.G.R. ook enige praktische punten van overeenkomst.

Beide reacties zijn geheel a-specifiek en hebben dus meestal voor de diagnose en differentiële-diagnose slechts een zeer beperkte waarde. Beide reacties winnen echter aanmerkelijk aan betekenis, indien men ze bij herhaling uitvoert tijdens

het verloop van een bepaalde ziekte en de verkregen gegevens in curve brengt.

Zij weerspiegelen dan beide op hunne manier het verloop van het proces.

In het tweede gedeelte van dit proefschrift zal verslag worden uitgebracht over de op zodanige wijze, bij enige ziekten, verkregen gegevens.

Het zal daarbij blijken, dat de bezinkingssnelheid der erythrocyten een veel labielere gids bleek te zijn, die ook door allerlei incidentele gebeurtenissen uit zijn koers werd gebracht, gebeurtenissen die met het wezen van het proces, welks beloop men tracht na te gaan, soms niets uitstaande hebben.

Dit nu kan vaak verwarrend werken. De curve van het γ -(eu-)globulinegehalte is niet zo licht verstoorbaar en vervolgt rustig haar weg.

IIe DEEL

OVER DE RESULTATEN VERKREGEN BIJ EEN ONDER-
ZOEK MET BEHULP VAN DE CALCIUM-FORMOLGELRE-
ACTIE, DE REACTIE VAN MANCKE SOMMER EN DE
BEZINKINGSSNELHEID DER ERYTHROCYTEN, BIJ ENIGE
ZIEKTEN OP DERMATO-VENEREologisch TERREIN EN
DE INTERPRETATIE VAN DE GEVONDEN AFWIJKINGEN.

INLEIDING

Het oorspronkelijke doel van dit onderzoek was, mij bij de studie van een aantal ziekten op dermato-venereologisch gebied, te bedienen van het symptoom dat gevormd wordt door afwijkingen van de physiologische verhoudingen der serumeiwitten.

Bij de hier ter sprake komende ziekten zal het meestal voornamelijk de globulinefractie zijn, die onze aandacht opeist en het was ook op deze fractie, dat ik mijn belangstelling in hoofdzaak concentreerde.

Het in de laatste jaren meer gerijpte inzicht in het wezen van reacties als die van MANCKE-SOMMER en de formolgelreactie, was voor mij aanleiding deze reacties te gebruiken, om te trachten daarmee de γ -globulinefractie in haar gedrag onder diverse pathologische omstandigheden te bestuderen. Door de grote eenvoud dezer reacties was het immers mogelijk hen in een onbeperkt aantal gevallen en in willekeurige frequentie toe te passen. Het onderzoek zou dan kunnen worden uitgevoerd op een schaal, waaraan met volledige bepalingen van het eiwitspectrum, volgens de in de kliniek gangbare methodes, niet te denken viel.

Oorspronkelijk was ik van mening, dat, doordat ik mijn keuze liet vallen op het grotere getal, ik daarmede een belangrijke concessie deed aan de graad van nauwkeurigheid van de te verkrijgen gegevens.

Ruime ervaring met deze reacties, en vooral de resultaten van het vergelijkende onderzoek van de intussen door mij ontworpen calcium-formolgelreactie met de eiwitspectrumbepaling van HOWE en MAJOR en met de electrophoretische γ -globulinebepaling hebben mij echter tot de overtuiging gebracht, dat het met deze concessies erg meevalt, en dat, wanneer het er om gaat, het γ -globulinegehalte van een serum te willen benaderen, de met de Ca.F.G.R. te verkrijgen gegevens zeker niet bij die van enige uitzoutingsmethode ten achter staan.

Minder goed lijkt in dit opzicht de reactie van MANCKE-SOMMER, gezien de invloed die vermindering van het albuminegehalte hierop uitoefent. Bij het hier verwerkte materiaal speelt echter vermindering van het albuminegehalte een minder voorname rol, aangezien er doorgaans geen sprake is van extra albumine verlies, zoals dat bij voorbeeld bij nierziekten, levercirrhose met ascites e.a. het geval is, maar meer van de bij chronische infectieziekten doorgaans aan globulinevermeerdering gekoppelde afname van het albumine, welke door verschillende schrijvers, o.a. BJORNEBOE (1943) en WUNDERLY (1947) gezien wordt als in wezen secundair aan de stijging van het globulinegehalte. Volgens deze, mogelijk wat al te eenvoudige opvatting, zou de dan optredende daling in het albuminegehalte slechts het resultaat zijn van het ingrijpen van een reguleringsmechanisme, dat er naar streeft, bij globulinetoe name, de colloïdosmotische druk van het plasma constant te houden door verminderde synthese van albumine of door het in dépot houden van het albumine, bijvoorbeeld in de lever.

Een uitzondering op de, bij de hier te bespreken ziekten, als regel geringe intensiteit van de daling van het albuminegehalte vormen bijvoorbeeld de uit-

gebreide bulleuse dermatosen als de pemphigus vulgaris. Hier kan een verlies van aanzienlijke hoeveelheden proteïne-rijk vocht optreden met als gevolg een sterkere hypalbuminaemie (PRAKKEN en BORST 1934). Maar overigens kan bij de meeste der hier ter sprake komende ziekten toch vrijwel steeds gelden, dat we ook met een positieve reactie van MANCKE-SOMMER, een hypergammaglobulinaemie aantonen.

De, tot zelfs in moderne literatuur, vaak op te merken kortsluiting, die bestaat tussen de reactie van MANCKE-SOMMER en „leverbeschadiging” of „leverfunctie”, dient m.i. te worden verbroken. Sinds wij beter inzicht hebben gekregen in de factoren, die de uitslag van deze reactie bepalen, is dit even ongemotiveerd als de oorspronkelijke opvatting van FAHRAEUS, toen hij de bezinkingsnelheid der rode bloedlichaampjes als zwangerschapsdiagnosticum aanbeval of die van GATÉ en PAPACOSTAS, toen zij de formele reactie als waardevol voor de luesdiagnose aandienden. Inderdaad komen bij leverziekten, met name bij levercirrhose, vaak afwijkingen in de eiwitverhoudingen voor, die aanleiding tot versterkte vlokking in reacties als die van MANCKE-SOMMER geven, maar het is daarom allerminst logisch om altijd wanneer deze reactie positief is aan „leverbeschadiging” te denken.

Voor goed begrip en interpretatie van de met de reactie van MANCKE-SOMMER, de formolgelreactie en de calcium-formolgelreactie bij de nader te bespreken ziekten verkregen resultaten, is een nadere beschouwing van de diepere betekenis van γ -globulinevermeerdering in het bloed, in het licht van door modern onderzoek verkregen kennis, onontbeerlijk.

Met nadruk zij er echter op gewezen, dat het, bij de tegenwoordige stand der wetenschap omtrent de eiwitfracties nog onvermijdelijk is, dat een deel der in de komende hoofdstukken volgende uiteenzettingen een hypothetisch karakter dragen en soms berusten op werkhypothesen, die vaak overmoedig schijnen, maar zeer nuttig bleken om de gevonden resultaten, in overeenstemming met de verdere gegevens uit de kliniek, ongedwongen te verklaren.

We kunnen dan tenslotte nagaan, welke waarde aan het verschijnsel hypergammaglobulinaemie kan worden toegekend voor de diagnose, voor de differentiële diagnostiek en voor de prognose bij ziekten in het algemeen en bij ieder der te bespreken ziekten in het bijzonder en in hoeverre de hypergammaglobulinaemie, vervolgd tijdens het beloop der ziekte, ons in staat stelt, ons inzicht in dit beloop te verdiepen en het effect van ons therapeutisch handelen te beoordelen.

HOOFDSTUK XI.

OVER DE FUNCTIES VAN DE VERSCHILLENDE EIWITFRACTIES IN HET SERUM, MET NAME DIE VAN HET γ -GLOBULINE

Over de betekenis en de functie der bloedeiwitten is men, hoewel ook hier grote vorderingen gemaakt zijn, heden ten dage nog slechts gedeeltelijk ingelicht. Dat echter die bloedeiwitten zeer belangrijke taken in het organisme te vervullen hebben, daarover bestaat wel geen verschil van mening. Wat men het plasma, het colloïdale systeem der bloedeiwitten dus, als een orgaan op. dan heeft men te doen met een orgaan van ongeveer 2500 gram met een hoeveelheid eiwit van 170—200 gram. Deze proteïnehoeveelheid komt overeen met die van bijvoorbeeld de lever. Volgens BENNHOLD is deze grootte dan ook van een orde, die op zichzelf reeds duidelijk een bepaalde belangrijke functie vermoeden laat.

De functie der verschillende eiwitfracties is zeker niet gelijk. Over die van het albumine zullen we hier kort zijn.

Vermoedelijk is een der belangrijkste functies, die deze fractie heeft *het handhaven van een bepaalde colloïd-osmotische druk van het plasma*. (STARLING 1895).

Het albumine heeft hierin, én door zijn meestal hogere concentratie, én vooral ook door zijn grotere dispersiteit, een veel belangrijker aandeel dan het globuline. Van belang is dus het albuminegehalte bij het ontstaan van oedeem en voor het in stand houden van het bloedvolume.

BENNHOLD (1932) vestigde verder de aandacht op wat hij noemt de „*Vehikelfunktion*” van het bloedeiwit. Hij toonde aan, dat de plasmaproteïnen met hun zeer groot gezamenlijk oppervlak (ongeveer 140 000 m²) een analoge vehikelfunctie ten opzichte van bepaalde te transporteren stoffen bezitten, als het haemoglobine der rode bloedlichaampjes t.o.v. zuurstof. BENNHOLD ziet in deze vehikelfunctie de mogelijk belangrijke taak der plasmaproteïnen. Met experimenten, zowel in vitro als in vivo, toonde hij aan, dat de bloedeiwitten met vele stoffen reversibele bindingen aangaan (1938). Ter bestemder plaatse zouden zij dan deze stoffen weer afstaan. BENNHOLD is het daarbij gebleken, dat deze bindingen vrijwel uitsluitend met het albumine tot stand kwamen, slechts voor enkele stoffen is uitgemaakt dat zij een grotere affiniteit voor het globuline hebben (o.a. lipoiden voor het β -globuline).

Ook in deze vehikelfunctie zou dus de rol van het globuline in het algemeen van geringere betekenis zijn dan die van het albumine.

Daarnaast bestaan opvattingen als zouden de bloedeiwitten nog een taak hebben als buffersysteem en als reserve-proteïne voor het weefsel en is er nog een hypothese volgens welke de plasmaproteïnen de tonus van de vaatmusculatuur zouden reguleren.

Valt bij dit alles de nadruk op de albuminefractie, wat ons in het huidige verband het meest intrigeert en een uitvoeriger bespreking vereist is de globulinefractie, met name het γ -globuline.

Allereerst zij dan gewezen op het nauwe verband dat bestaat tussen elk immunologisch gebeuren en verandering in de globulinefractie. Men heeft namelijk algemeen opgemerkt, *dat de meeste dieren na actieve immunisatie een stijging van de serumglobuline-hoeveelheid vertonen en bij moderner onderzoek is gebleken, dat deze stijging vrijwel steeds berust op γ -globulinevermeerdering.*

Talrijk zijn de experimenten, die in de laatste tien jaren er het hunne toe hebben bijgedragen, om ons inzicht in de mate en het wezen der veranderingen in de serumeiwitverhoudingen bij immunisatie (en infectie) te verdiepen. Ook hier werden de verkregen gegevens, naarmate de techniek van bepaling der verschillende eiwitfracties geperfectionneerd werd, waardevoller. Veel van wat vroeger tot de hypothesen moest gerekend worden, is thans tot min of meer exact aantoonbaar feit geworden.

Enige experimenten worden hier gememoreerd.

BOYD en BERNARD (1937) spoten konijnen in met enkelvoudige en samengestelde antigenen. Voor de serumglobulinebepalingen bedienden zij zich van de methode van HOWE.

Zij vonden, dat het globulinegehalte snel steeg. In enkele weken bereikte het waarden tot 2—3 maal de normale.

BJORNEBOE (1943) onderzocht het gedrag der serumproteïnen gedurende de loop van intensieve actieve immunisatie met polyvalente vaccins bij konijnen. Hij gebruikte eveneens de methode HOWE voor de globulinebepaling.

Tijdens de eerste dagen bleek het globulinegehalte enigszins terug te lopen, maar op de 9e dag werd een duidelijke globulinevermeerdering manifest, het globulinegehalte steeg toen verder en bleef gedurende de verdere periode, waarin steeds weer vaccin werd ingespoten, op een hoog niveau. Na het staken der injecties zakte het globulinegehalte weer geleidelijk. Bij deze veranderingen in de globulinefractie wordt door verschillende onderzoekers ook gewezen, op de vermindering van het albuminegehalte welke daarmee gepaard gaat. Volgens BJORNEBOE (1943) is echter de globulinevermeerdering het essentiële, de albuminevermindering slechts secundair daaraan. Met de volgende berekening, afgeleid uit bovengenoemde proeven op konijnen maakt hij dit aannemelijk.

Het moleculairgewicht van konijnenglobuline bleek 2—3 maal zo hoog als dat van konijnenalbumine. Waar nu de colloïd-osmotische druk van een oplossing afhankelijk is van het aantal in oplossing zijnde moleculen, moet dus, wil de colloïd-osmotische druk van het plasma zo veel mogelijk gelijk blijven, met globulinevermeerdering van bijv. x gram, een albuminevermindering van $1/2$ — $1/3$ x gram gepaard gaan. Toegepast op de resultaten van BJORNEBOE's proeven, ging deze berekening inderdaad op. Zijn globuline- en albuminecurve hadden verder een volkomen aan elkaar tegengesteld verloop.

TISELIUS en KABAT (1938) onderzochten sera van paarden, varkens, apen en konijnen langs electrophoretische weg, na immunisatie met pneumocokken. In hun diagrammen vonden zij meestal een sterke verhoging van de γ -globuline-hoeveelheid, soms ook, o.a. bij paarden, een nieuwe top in de onmiddellijke nabijheid van de γ -globulinetop gelegen.

REENSTIERNA (1944) zag bij een onderzoek naar de antistoffen tegen lepra, dat schapen, geïmmuniseerd met een op bepaalde wijze bereid lepravaccin een sterke stijging van de γ -globulinehoeveelheid vertoonden, die samen ging met lichte daling van het albuminegehalte.

Staat dus de γ -globulinevermeerdering bij actieve immunisatie wel vast, de

vraag doet zich nu voor: Welke is de betekenis voor het organisme van dit verschijnsel?

Wel algemeen is men het er thans over eens, *dat deze γ -globulinevermeerdering berust op vorming van antistoffen.*

Volgens de oorspronkelijke opvattingen waren antistoffen zuiver hypothetische substanties, die werden benoemd naar en gekarakteriseerd door het zichtbare phenomeen, dat zij, onder bepaalde omstandigheden met het antigeen samengebracht, waarneembaar maakten.

Zo sprak men van agglutininen, indien zij agglutinatie bewerkstelligden, van precipitinen, indien zij, onder bepaalde proefomstandigheden precipitatie tot stand brachten enz. enz. De schrijvers vermeden het erop in te gaan, aan welke nieuwe of veranderde component in de samenstelling van het serum, de antiwerking gebonden zou zijn.

Tegenwoordig neemt men op goede gronden aan, *dat antilichamen chemische substanties zijn, en wel, gemodificeerde globulinen.*

MARRACK (1938) zegt hierover: „A new-formation of globulin appears to take place in response to antigenic stimulation, but only a part of this globulin is able to react with the antigen”.

BOYD (1945) kwam op grond van zijn onderzoekingen tot de conclusie, dat in de meeste gevallen geen physico-chemische verschillen tussen antilichamen en normaal in het serum aanwezige globulinen aan het licht zijn te brengen, groot genoeg, om antilichamen van „normale” globulinen te onderscheiden. „Antibodies are serumproteins, with physical properties indicating they belong in the „globulin” class. An antibody clearly must differ in some respect from the other globulins in the serum, since it bears the imprint of its characteristic specificity, not possessed by the other globulins and this must reside in some chemical difference in at least part of the molecule. Nevertheless in most cases no marked chemical or physical differences have been observed between antibodies and so-called „normal” globulins”.

URBACH (1946) zegt hierover: „Numerous attempts to demonstrate antigenic, chemical and physical differences between immune and non-immune globulin have been uniformly unsuccessful. While no definitive answer is possible in the present state of knowledge, it would appear that the antibodies are newly formed chemical complexes, synthesized as a result of the action of normal intracellular enzymes, differing from globulin in the spatial arrangement of its constituent amino-acids”.

PAULING en CAMPBELL (1942) menen er zelfs in geslaagd te zijn in vitro specifieke antilichamen te laten ontstaan, door voorzichtig reversibel denatureren van γ -globulinen in aanwezigheid van een antigeen.

V. D. ENDE (1940) immuniseerde caviae met konijnerserum. Hierbij bleek, dat de γ -globulinehoeveelheid in normaal konijnerserum te klein was, om bij de cavia antistoffen tegen deze fractie te verwekken. Immuniseerde hij nu echter met immuunserum van konijnen, dan produceerde de cavia wel antistoffen tegen γ -globulinen en deze antistoffen bleken dan ook met de γ -globulinen van normaal konijnerserum te reageren.

Toch zijn er enkele onderzoekingen bekend, waarbij wel fysisch-chemische verschillen tussen antistoffen en „normale γ -globulinen” in bepaalde gevallen werden gevonden.

Zo wijst de aparte top, vlak naast de γ -globulinentop, die TISELIUS en KABAT bij electrophoretisch onderzoek van antipneumocockenimmuunserum van paarden vaststelden, op zijn minst op een verschil in lading tussen de tegen pneumo-

cocken gerichte antilichamen en de overige γ -globulinen. Een ander verschil dezer beide componenten van immuunsera is hun ongelijke weerstand tegen proteolytische enzymen. Deze bleek namelijk bij antistoffen groter dan die van het onveranderde γ -globuline en de overige eiwitfracties.

Nadat we dus nu wel mogen aannemen, dat de eiwitfractie, die zich bij immunisatie-experimenten aan ons presenteert als een vermeerderde γ -globulinefractie, in wezen voor een deel uit antistoffen bestaat, rest de beantwoording van de vraag: Welk deel van de in normale en immuun-sera voorkomende γ -globulinen zal uit antistof bestaan?

De hierop gerichte onderzoekingen der laatste jaren hebben verrassende resultaten opgeleverd. Zij hebben zeer waarschijnlijk gemaakt, *dat het grootste gedeelte van het γ -globuline, zo niet deze hele fractie, antistof is.*

Vroeger was het onmogelijk de werkelijke hoeveelheid (gewicht) antilichaam in een serum te bepalen. Onderzoekers moesten toen afgaan op de activiteit van een bepaald serum, bijvoorbeeld op zijn vermogen om een bepaalde hoeveelheid toxinen te neutraliseren of de titer van bepaalde serologische reacties, om zich van de hoeveelheid antistof een indruk te kunnen vormen. Algemeen overheerste toen ten onrechte de mening, dat de hoeveelheid antilichamen, zelfs in krachtig anti-serum, zo klein was, dat zij praktisch onder de drempel lag, waarop het mogelijk zou zijn, haar bijvoorbeeld chemisch te bepalen.

In hoofdzaak, dank zij het werk van HEIDELBERGER en KENDALL (1929, 1933, 1935) weten wij thans, dat het inderdaad mogelijk is, de hoeveelheid van circulerende antilichamen in gewicht uit te drukken en dat dit geenszins minimale hoeveelheden zijn, maar soms zelfs $1/3$ van het totaalglobuline. Zo vonden zij een serum, dat 18 gr/L anti-ovalbumine bleek te bevatten.

Verschillende onderzoekers, die meestal met de methode van HOWE, het gedrag van de globulinefractie bij immunisatieproeven op dieren bestudeerden en waarvan er eerder enkele werden vermeld, hebben nu ook met een door HEIDELBERGER e.a. aangegeven methoden, de hoeveelheid antilichaamproteïnen in die sera bepaald.

BOYD en BERNARD (1937) vonden de globulinecurve en de antilichaamcurve zuiver parallel lopen. Bij hun proeven bleek dat 40—70 % der globulinetoeename door antistof werd gevormd.

BJORNEBOE (1943) kon op de 7e dag na het begin der immunisatie bij zijn konijnen reeds enig antilichaam-proteïne aantonen, de 10e dag steeg de antistofcurve aanmerkelijk en volgde dan vrij nauwkeurig de variaties in de globulinecurve.

BJORNEBOE geeft op, dat 13 gr/L door hem als normaal gehalte aan globuline voor konijnenbloed werd gevonden. Het bleek nu, dat voor zijn geïmmuniseerde konijnen grof de volgende formule opging: globulinegehalte — 13 = gehalte aan antilichaamproteïne en hieruit zou dus volgen dat de gehele globulinetoeename uit antistof bestaat.

LIU, CHOW en LEE (1937) geven op, dat bij hun experimenten op konijnen, op zijn hoogst $2/3$, gewoonlijk $1/2$ van de globulinetoeename na immunisatie met pneumocokken, uit antilichamen bestond.

HEIDELBERGER (1945) publiceerde een onderzoek waaruit hij concludeerde, dat $1/2$ tot $3/4$ van de globulinen in dierlijk bloed antilichaamproteïnen zijn. TISELIUS en KABAT (1939) onderzochten immuunsera electrophoretisch vóór en ná absorptie van de antilichamen aan het antigeen en afcentrifugeren. De oorspronkelijk sterk vergrote γ -globulinetop in apen- en mensen-immuunsera bleek

geheel tot zijn normale proporties teruggebracht, de nieuwe top in paarden-immuunsera bleek geheel verdwenen.

Nadat uit deze experimenten wel gebleken is dat in dierlijk immuunserum antilichamen een zeer voornaam deel van de globulinefractie uitmaken, zodat zeker de globuline *toename* voor een zeer groot deel, of misschien geheel, uit antilichamen bestaat, terwijl de γ -globulinevermeerdering in het electrophorese experiment eveneens geheel door antilichamen bleek te worden gevormd, kunnen we veel voelen voor een hypothese van BOYD en BERNARD (1937). Zij vragen zich af op welke gronden wij nog steeds spreken van „normale” globulinen en of niet alle globulinen uit een of ander soort antilichaam bestaan. Later brengen zij terecht een correctie aan en willen deze opvatting beperkt zien tot de γ -globulinen.

Zij geven voor deze opvatting verschillende motieven aan, die geput zijn uit de resultaten van soortgelijke immunisatieproeven als boven reeds werden beschreven. BOYD en BERNARD wijzen verder op het zeer geringe globulinegehalte van sera van pasgeboren dieren en het stijgen van deze fractie, na het toedienen van colostrum, dat zeer rijk is aan antilichamen.

BOYD (1945) vindt het feit, dat hijzelf en andere onderzoekers slechts een deel der totale γ -globulinefractie als antistof kunnen identificeren, niet in tegenspraak met zijn opvatting dat alle γ -globuline antistof zou zijn. Het overblijvende gedeelte beschouwt hij als te bestaan uit:

1. antilichamen tegen andere antigenen, waaraan het proefdier in het verleden is blootgesteld geweest, gevolg van de z.g. anamnestiche reactie.
2. antilichamen, weliswaar specifiek gericht tegen het bij de proefdieren gebruikte antigeen, maar van zulk een povere qualiteit en een zo geringe affiniteit voor het antigeen, dat zij bij de boven vermelde onderzoekingsmethode, die op absorptie van de antilichamen aan het antigeen berusten, hun antilichaamkarakter niet verrieden.

De slotconclusie uit dit literatuuroverzicht mag dus luiden, dat het zeer waarschijnlijk is, dat de γ -globulinen uit dierlijk immuunserum voor een groot gedeelte, zo niet geheel, bestaan uit antistoffen.

HOOFDSTUK XII

DE HYPERGAMMAGLOBULINAEMIE IN DE MENSELIJKE PATHOLOGIE. EEN MANIFESTATIE VAN DE AFWEERBEDRIJVGHEID VAN HET ORGANISME

Het is met deze, in hoofdzaak aan de immunologie ontleende feiten en hypothesen voor ogen en naar analogie van het gedrag van de γ -globulinefractie in het dierexperiment, dat ik de hypergammaglobulinaemie in de menselijke pathologie wil bezien.

Globulinevermeerdering vinden we bij talloze ziekten van zeer uiteenlopende aard beschreven. In feite berust bijna elke hyperglobulinaemie in hoofdzaak op hypergammaglobulinaemie; de gammaglobulinefractie wordt, zoals we zagen door de euglobulinefractie van MAJOR dicht benaderd.

Het verschijnsel hypergammaglobulinaemie is voor geen enkele ziekte specifiek, wel zijn er bepaalde ziekten, waarbij als regel de hypergammaglobulinaemie veel sterker is dan bij andere ziekten. Bovendien bestaat er een gradueel verschil van geval tot geval bij eenzelfde ziektebeeld.

Een grote groep van ziekten, die als regel met verhoging van het γ -globulinegehalte gepaard gaan, zijn *de chronische infectieziekten*.

Men duidt deze verandering in de bloedeiwitverhoudingen wel aan met de naam „linksverschuiving” en vat haar op als een afweerreactie van het organisme, vaak samengaande met andere afweerreacties als de leucocytose en de linksverschuiving in het witte bloedbeeld.

We kunnen nu een parallel trekken tussen geleidelijke experimentele immunisatie van het proefdier en het gebeuren bij chronische infectieziekten in de menselijke pathologie, en naar analogie van de eerste, de hypergammaglobulinaemie bij de chronische infecties verklaren.

De ziekteverwekker, eenmaal in het organisme binnengedrongen, vermeerdert zich daar meestal snel. Steeds weer komen nieuwe ziektekiemen, vaak ook door hernieuwde uitzaaiingen vanuit bepaalde haarden van infectie, in de circulatie. Deze toestand zouden we kunnen vergelijken met die, welke wij teweegbrengen bij actieve voortgezette immunisatie van het proefdier.

De ziekteverwekkers en hun producten zijn antigenen en het lichaam antwoordt met antilichaamvorming. De bij chronische infecties optredende γ -globulinevermeerdering zal voor een deel een manifestatie zijn van deze antilichaamproductie.

Het is echter niet waarschijnlijk, dat de bij chronische infecties optredende hypergammaglobulinaemieën geheel kunnen worden verklaard door de vorming van antilichamen tegen de ziekteverwekkers of hun producten en voor het handhaven van de hypothese van BOYD is zulks ook niet noodzakelijk. Bovendien zijn er een aantal ziekten, waarvan men niet mag aannemen dat infectie met bacteriën of een virus de oorzaak is, en die eveneens als regel met een hypergammaglobulinaemie gepaard gaan.

Niet alleen ziektekiemen en van hen afgeleide producten hebben echter antigeniteit, maar o.a. elk soortvreemd eiwit, soortvreemde lipoiden en polysachariden kunnen als antigenen optreden.

Indien nu door de ontwikkeling van ziekteprocessen in de lichaamsweefsels, al of niet veroorzaakt door ziektekiemen, veranderingen in de weefsels optreden en weefseldestructie plaats vindt, dan zouden we ons kunnen voorstellen dat deze processen de weefselproteïnen en andere weefselbestanddelen zo veranderen, dat zij voor het organisme „soortvreemd” worden en in de circulatie komende, zich als antigenen gaan gedragen.

Dit begrip van endogeen ontstane, van eigen weefsel afkomstige antigenen wordt o.a. door URBACH (1946) verdedigd, hij spreekt van „auto-endogene antigenen”. Deze opvatting is grotendeels hypothetisch en kan ook meestal niet anders zijn, aangezien we zelden over het „antigeen” zullen kunnen beschikken, om op de gebruikelijke wijze daarmee de veronderstelde „antistoffen” aan te tonen.

Resumerende zouden we dus kunnen aannemen, dat bij *chronische infecties de γ -globulinevermeerdering zal bestaan uit:*

1. *specifiek tegen de ziekteverwekker of zijn producten gerichte antilichamen.*
2. *tegen de, tengevolge van ziekteprocessen in de lichaamsweefsels, ontstane „auto-endogene antigenen” gerichte afweerstoffen.*
3. *tegen andere ziekteverwekkers gerichte antilichamen, waaraan de mens in zijn vroeger leven was blootgesteld en die door de anamnestiche reactie weer in productie komen (dit laatste is vermoedelijk kwantitatief nauwelijks van belang).*

Bij niet op infectie berustende ziekten, zoals (naar de gangbare opvatting) de levercirrhose, maligne tumoren en vele andere, zal bij handhaving van deze hypothese het zwaartepunt moeten vallen op de afweerlichamen tegen „auto-endogene antigenen” (verval van levercellen enz.).

Bij de levercirrhose zou men zich bovendien nog kunnen indenken dat, doordat de lever in zijn functie gaat tekort schieten, talrijke stoffen, uit het spijsverteringskanaal geresorbeerd, onvoldoende afgebroken of veranderd de lever passeren, en met antigeen-eigenschappen in de circulatie komen.

Het is met deze opvattingen als werkhypothese, dat ik het verschijnsel hypergammaglobulinaemie bij een aantal dermato-venerologische afwijkingen heb bestudeerd en, aangenomen dat deze opvattingen juist zijn, kunnen we ons tevoren reeds een voorstelling maken, van tot welke bevindingen we vermoedelijk zullen moeten komen, indien we de hypergammaglobulinaemie bij onze patiënten gaan vervolgen.

In het begin, tijdens de uitbreiding en eventuele generalisatie van een infectie, waarbij zowel de ziekteverwekkers in aantal, als de ziekteprocessen in intensiteit en uitbreiding toenemen, zal het γ -globulinegehalte van het bloedserum verder stijgen, totdat het op het hoogtepunt van de activiteit der infectieziekte, een van geval tot geval verschillend maximum bereikt.

Naast een zekere maat voor de ernst en de uitbreiding der infectie, zullen we echter deze γ -globulinestijging zeker ook moeten zien, als een manifestatie van afweer.

Het zal echter in het individuele geval wel steeds ondoenlijk zijn, uit te maken, welk deel van de γ -globulinevermeerdering op tegen de ziekteverwekkers gerichte antistoffen berust en welk deel tegen de, tengevolge van ziekteprocessen in de weefsels, gevormde „auto-endogene antigenen”.

Verweert het organisme zich nu krachtig en met resultaat, neemt de ziekte dus

spontaan een gunstig verloop, dan zal het organisme geleidelijk t.o.v. de indringer in gunstiger positie komen. Vele ziektekiemen zullen ten gronde gaan, de hoeveelheid der van de micro-organismen komende antigenen zal tenslotte gaan afnemen en tevens zal, door genezing van de eerst aanwezige ziekteprocessen, ook het aanbod van „auto-endogene antigenen” verminderen. Door beide oorzaken mogen wij verwachten, dat de hypergammaglobulinaemie dus geleidelijk gaat teruglopen.

Het uiteindelijk gevolg van deze strijd kan nu zijn dat, ofwel biologische genezing intreedt, of wel de ziekte in latentie overgaat.

Bij biologische genezing zal de hypergammaglobulinaemie zeker na kortere of langere tijd verdwijnen.

Gaat de ziekte over in een latente phase, waarbij dus de ziektekiemen in aantal sterk zijn gereduceerd, maar in bepaalde haarden in het lichaam aanwezig blijven en waarbij overigens ook de ziekteprocessen tot een minimum zijn teruggebracht, dan zal ook in dit geval de heftige reactie van het organisme tot bedaren zijn gekomen en het γ -globulinegehalte eveneens tot normale of bijna normale hoogte teruggaan.

Stellen we ons voor, dat we op een bepaald tijdstip in de ontwikkeling van het ziekteproces, met een krachtig en effectief therapeutikum ingrijpen, dan mogen we aannemen, dat de γ -globulinevermeerdering ofwel in het geheel niet tot ontwikkeling komt, ofwel, indien de ziekte reeds zover gevorderd was dat zij aanwezig was, relatief veel sneller tot normale waarden terugloopt. Het verloop van de γ -globulinecurve zal het succes van het gebruikte therapeutikum weerspiegelen.

De boven veronderstelde krachtdadigheid van de ingestelde therapie zal soms in de aanvang de massale ondergang van een groot aantal ziektekiemen bewerkstelligen, waarbij abrupt een grote hoeveelheid antigenen zal vrijkomen. Het is logisch dat het lichaam daarop zal reageren met een tijdelijk nog krachtiger productie van antistoffen, welke we mogelijk eveneens zouden kunnen opmerken in een tijdelijke abrupte stijging in de γ -globulinecurve. Een en ander zal bovendien kunnen leiden tot haardreacties in de zieke weefsels, welke ziekteprocessen immers vaak van allergische aard zijn. Een tijdelijk in groter hoeveelheid vrijkomen van „auto-endogene antigenen” met daaruit voortkomende krachtige productie van afweerstoffen, zal waarschijnlijk eveneens aanleiding kunnen zijn tot bij het begin van een therapie te verwachten verdere γ -globulinestijging. Een en ander dus ongeveer parallel met de reactie van Herxheimer bij de lues en soortgelijke reacties bij andere ziekten.

Hebben we daarentegen te doen met een ziekte waarbij, noch van neiging tot spontane genezing, noch van overgang in latentie sprake is en waarbij we evenmin over een krachtig therapeutikum beschikken, dan zal de hypergammaglobulinaemie zich voor onbepaalde tijd op een hoog niveau handhaven.

Verder kunnen we ons indenken, dat het dalende curveverloop in bepaalde gevallen verstoord wordt, door een „flare up” der bestaande infectie of door het intercurrente optreden van een andere (infectie)-ziekte.

Tenslotte, ook bij de niet op chronische infectie berustende ziekten, die γ -globulinevermeerdering als symptoom hebben, mogen we verwachten, dat het ziektebeloop zich in de γ -globulinecurve zal weerspiegelen. Resumerende meen ik dus:

dat we in de hypergammaglobulinaemie een verschijnsel moeten zien van fundamentele betekenis in de pathologie en dat we, door dit verschijnsel bij onze patiënten vast te stellen en te vervolgen, zij het op mogelijk grove wijze, getuige zijn van de afweerbedrijfigheid van hun organisme in de gegeven omstandigheden.

HOOFDSTUK XIII

LITERATUUROVERZICHT OVER DE SERUMEIWITVERHOUDINGEN BIJ DE SYPHILIS EN HET VERBAND VAN WIJZIGINGEN DAARIN MET DE OVERIGE SYMPTOMEN

Het meest uitgebreid heb ik, met de in het eerste deel van dit proefschrift beschreven methodiek, de veranderingen in de serumeiwitverhoudingen bij de lues bestudeerd.

Laten we nagaan, welke afwijkingen van het physiologische eiwitspectrum in de literatuur bij syphilis worden opgegeven. Onderzoekingen op dit gebied zijn, in vergelijking met die van de vele andere aspecten van het luesvraagstuk, vrij schaars.

Vrijwel unaniem wordt door de verschillende schrijvers, reeds in de tijd der eerste publicaties op dit gebied, de nadruk op de globulinen gelegd, deze fractie als de draagster van de meest karakteristieke afwijkingen bij de syphilis aangemerkt, terwijl men zich algemeen op het standpunt stelt, dat toeneming van de globulinen op een verslechtering, afneming op een verbetering van het ziekteproces zou wijzen.

Zo werd globulinevermeerdering reeds vastgesteld door ELIAS, NEUBAUER, PORGES en SOLOMON (1908) door WINTERNITZ (1908) in 7 gevallen van lues I en II, door NOGUCHI (1912) en door MULLER en HOUGH (1911), die het verschijnsel vonden, indien de reactie van WASSERMANN positief was.

ROWE (1916) zag de hyperglobulinaemie bij lues in breder verband.

Naar analogie van immunisatie experimenten op proefdieren zag ROWE dit verschijnsel bij velerlei infecties van de mens, o.a. ook bij de syphilis. Volgens hem was het verschijnsel het meest treffend „in de bijzonder ernstige gevallen”. Hij vond geen quantitatief parallel gaan van de hoeveelheid Wassermannreaginen en de mate van globulinevermeerdering.

In 1921 publiceerde TOKUDO een onderzoek, waarbij hij in 32 gevallen van onbehandelde lues, langs micro-refractometrische weg, de bloedeiwitverhoudingen had nagegaan. Hij concludeerde:

1. duidelijke vermeerdering der globulinen vindt men vooral in de actieve gevallen van lues II.
2. de hyperglobulinaemie is bij de tertiaire syphilis wel aanwezig, maar minder sterk dan bij de secundaire. Bij de congenitale lues is zij gering.
3. Bij de gevallen met een sterk positieve Wassermannreactie bestaat een sterkere globulinevermeerdering dan bij de zwak positieve reacties.
4. Tijdens de therapie met salvarsan en neo-salvarsan loopt als regel het globulinegehalte terug, maar als de WaR. hardnekkig positief blijft, toont ook de globulineverhoging weinig neiging tot teruglopen; slaat de WaR. daarentegen tijdens de kuur snel om, dan loopt ook het globulinegehalte min of meer regelmatig terug.

Ook BIRSCHER en MACFARLAND (1922) vonden globulinevermeerdering een

karacteristieke eigenschap van luetisch serum. Zij onderzochten het verloop tijdens de kuur en zagen in de overgrote meerderheid der gevallen (31 van de 40) het globulinegehalte teruglopen. Vooral in die gevallen, waarin het bij de aanvang der behandeling hoog was, verminderde het vlot. Slechts zelden zou onbehandelde lues, in welk stadium dan ook, normale globulinewaarden vertonen.

Volgens deze onderzoekers moet de daling der hyperglobulinaemie tijdens de therapie worden aangezien en worden bestudeerd als een mogelijk betrouwbare indicator voor het aanslaan van de therapie. Meestal vonden zij de globuline-waarde na de 5e of 6e injectie op het normale niveau en zij trachtten uit het verloop der hyperglobulinaemie conclusies te trekken voor de optimale duur der anti-luetische behandeling.

STARLINGER (1926) stelde eveneens analoge veranderingen in het eiwitspectrum van de luespatiënt vast. Hij zag echter in het verschijnsel geen enkele regelmaat en ontzette het iedere betekenis voor de diagnose of de prognose.

SOMOGYI ZSIGMOND (1927) vond over het algemeen de totale proteïne hoeveelheid bij de syphilis verhoogd, welke verhoging op rekening kwam van de globulinen, terwijl het albumine in alle stadia enige vermindering te zien gaf. De hyperglobulinaemie bereikte vooral bij aanwezigheid van manifeste symptomen een aanzienlijke hoogte.

Daarentegen meende KAFKA (1929) dat een globuline of euglobuline vermeerdering bij lues als regel niet was aan te tonen, wel meende hij kwalitatieve veranderingen in de lues-globulinen zichtbaar te kunnen maken. Hij sprak van een „dispersiteitsvergroving”.

RETJÖ en GÖZSY (1932) vonden een albuminevermindering en stijging der globulinewaarden, maar zij wezen erop dat, wilde men de serumeiwitten ter verkrijging van voor de prognose van belang zijnde gegevens bestuderen, men niet kon volstaan met het albumine en globuline en hun quotiënt, maar dat men ook de verschuivingen in de verschillende globulinefracties in het onderzoek moest betrekken. Helaas kozen zij de ammonium-sulfaat concentraties voor hun scheidingstechniek, volgens de tegenwoordige kennis, niet erg gelukkig. Daarom kunnen wij hen in hun fijnere conclusies omtrent de „euglobulinefractie” niet volgen, maar geven hier slechts hun algemeen gehouden gevolgtrekkingen.

Bij 52 syphilispatiënten bepaalden zij 81 eiwitspectra.

Zij zagen dat de serumeiwitverhoudingen met grote gevoeligheid de loop van het ziekteproces in het organisme weerspiegelden, konden verbetering of verslechtering in de mutaties in het eiwitspectrum aflezen, indien dit tenminste beoordeeld werd aan de hand van andere gegevens, als duur der infectie, plaats gehad hebbende therapie enz. Hun conclusies waren:

1. Men vindt dikwijls bij seronegatieve lues I, indien reeds verschuivingen in het eiwitspectrum waren opgetreden, tegen het einde der kuur weer normale waarden, hetgeen duidt op een spoedige algehele genezing.
2. bij seropositieve lues I en lues II, vindt men tegen het einde der eerste kuur, hoewel reeds verbetering, toch vaak nog grove afwijkingen van de fysiologische eiwitverhoudingen, ook in die gevallen, waarin de serologische reacties reeds negatief zijn geworden. Zij besluiten hieruit tot een nog aanwezig zijn der infectie.
3. bij lues III en lues latens vindt men meestal een langzame, nauwelijks waarneembare tendenz naar normale waarden, waaruit zij dan besluiten, dat de biologische genezing nog niet in het verschiet lag.

Vooral de persisterende afwijkingen in de eiwitverhoudingen na bereikte seronegativiteit deden hen in het eiwitspectrum, althans in sommige gevallen,

een betrouwbaarder gids zien dan in de serologische reacties, voor de beoordeling van de toestand van de patiënt en voor het bepalen van de verder te volgen therapeutische gedragslijn. Zij meenden hiermede de behandeling ook meer te kunnen individualiseren.

De Fransen, GATÉ, GARDÈRE en BADIMAND publiceerden in 1931 een onderzoek betreffende het eiwitspectrum bij de lues. Zij kwamen tot min of meer eigenaardige resultaten. Zo vonden zij bij de seronegatieve lues I een verhoogd totaal-eiwitgehalte, de globulinen echter verminderd of gelijk gebleven, bij manifeste lues II konden zij geen vaste regelmaat ontdekken, eerst bij lues III en latens vonden zij de globulinen vermeerderd, terwijl het totaaleiwit eveneens iets bleek te zijn toegenomen.

Een jaar later maakten zij een vervolgonderzoek bekend, waarin zij van 31 sera het eiwitspectrum hadden vergeleken met de uitslag van de Wassermann-reactie en waarbij hen was gebleken, dat een positieve WaR niet aan een bepaalde verhouding in de serumeiwitten gebonden was.

LLOYD (1932) bepaalde refractometrisch het eiwitspectrum bij 11 gevallen van secundaire syphilis met duidelijke klinische verschijnselen. Daarbij vond hij in alle gevallen het totaaleiwit normaal, het globulinegehalte verhoogd ten koste van het albuminegehalte, de verhoging van het globulinegehalte kwam vooral tot stand door toeneming van het euglobuline.

Een zelfde verandering in het eiwitspectrum had LLOYD, tezamen met PAUL (1928, 1929) reeds gevonden bij de kala-azar, de febris typhoïdea en de malaria. Evenals bij deze onderzoeken vervolgden zij ook bij de syphilis het beloop van de eiwitverhoudingen tijdens de therapie en vonden analoge verhoudingen.

In het begin, in wat zij noemen „the first protein phase”, daalde tijdens de therapie het globulinegehalte en steeg het albuminegehalte totdat het albumine/globulinequotiënt zich op het normale niveau had gestabiliseerd.

Hiermede was het eiwitspectrum nog niet normaal geworden, want het euglobuline was t.o.v. de pseudoglobulinen nog verhoogd. In deze „second protein phase” bleef het albumine/globuline quotiënt nu verder normaal, maar verminderte het euglobulinegehalte geleidelijk verder, terwijl het pseudoglobulinegehalte toenam.

De overgang van de „first protein phase” naar de „second protein phase” viel bij de door LLOYD onderzochte gevallen geregeld samen met het omslaan der serologische reacties. De tijd, waarin dit geschiedde, varieerde van 6—10 weken. Bij enkele gevallen van lues III, vond LLOYD soortgelijke omstandigheden en een soortgelijk verloop, echter minder markant.

Hoewel aan het eiwitspectrum voor de diagnose niet de minste betekenis wordt toegekend, hecht LLOYD wel grote waarde aan een vervolgen van de eiwitverhoudingen tijdens het beloop der ingestelde therapie, vooral ook in de periode waarin de serologische reacties reeds negatief zijn geworden.

Het verschijnsel der hyperglobulinaemie vat LLOYD, evenals bij zijn onderzoek bij kala azar enz., op als een uiting van defensieve activiteit.

In 1932 deed HASHIMATO in Japan een onderzoek over de concentraties der serumeiwitten in het bloed van luespatiënten. De resultaten van dit onderzoek waren, dat in het algemeen het totaaleiwit normaal werd bevonden en het globuline ten koste van het albumine toegenomen. Vooral trof hij deze afwijking aan in het secundaire stadium. Enge betrekkingen met de uitslag van de WaR waren niet aantoonbaar. De globulinevermeerdering bestond bijna geheel uit een toename van het euglobuline. Tot op zekere hoogte bestond er een correlatie tussen de intensiteit van de serologische reacties en de euglobulinestijging.

HASHIMATO merkt op dat dergelijke verschuivingen ook bij de tuberculose zijn aan te treffen en een verklaring voor de WaR ziet hij er allerm minst in.

Op het samengaan van lues met hyperglobulinaemie wijzen ook LEFROU en BONNET (1935); zij vonden het verschijnsel in 50 van de 60 door hen onderzochte gevallen, terwijl PRUNELL en GALMES (1935) het eveneens aantreffen bij dementia paralytica in een groot percentage der gevallen.

In de laatste jaren zijn ook onderzoeken gepubliceerd, waarbij langs electrophoretische weg de verhouding der verschillende eiwitfracties in het bloed bij de lues werd bepaald.

In 1945 zag COOPER daarbij een verlaging van het albumine/globuline quotiënt, tengevolge van een toeneming van alle drie globulinefracties. Deze toename trad spoedig na de infectie in en persisteerde, indien adequate behandeling achterwege bleef.

In hetzelfde jaar publiceerde NEURATH met een team Amerikaanse onderzoekers een onderzoek, waarin o.a. een electrophoretische analyse van 25 luetische sera van patiënten met niet specifieke positieve serologische reacties voorkwam.

De lues-sera vertoonden een verminderd albuminegehalte en een duidelijke toeneming der γ -globulinen. De vermoedelijk gezonde personen, die α -specifiek positieve reacties vertoonden, hadden kwalitatief analoog afwijkingen in hun eiwitspectrum, echter in geringe mate.

In ons land kunnen wij gegevens ontleen aan het proefschrift van WESTERMANN (1945) die electrophorese-diagrammen maakte van o.a. 13 luetici. Hierbij bleek: een totaalproteïne gehalte, liggend aan de hoge kant, maar nog binnen de grenzen van het normale, een duidelijke toeneming van de γ -globulinen ten koste van het albumine, het α - en β -globulinegehalte binnen normale grenzen. Belangrijke verandering dus ook in het albumine/globulinequotiënt.

Hoewel deze γ -globulinevermeerdering bij al zijn patiënten aanwezig was, vertonen de verschillende gevallen toch duidelijke verschillen in graad. Vergelijk men bijvoorbeeld bij de door hem onderzochte gevallen de seropositieve lues I met de lues II, dan blijkt bij deze laatsten de afwijking duidelijker te zijn.

COOPER, GRAIG en BEARD (1946) onderzochten 28 sera van syphilispatiënten electrophoretisch. De patiënten verkeerden in verschillende stadia. De in het eiwitspectrum gevonden afwijkingen varieerden van afwijkingen van middelmatige sterkte tot normale waarden, maar kwalitatief waren ze alle gelijk, n.l. verhoging van de γ -globulinen en de α -globulinen I. Het albuminegehalte verminderd. De β -globulinen normaal.

Resumerende vindt men in de literatuur dus voor de lues opgegeven:

1. *Totaalproteïne normaal tot licht verhoogd.*
2. *vermindering van de albuminewaarden.*
3. *toename van het globuline, met name van het γ -globuline.*
4. *verschil in intensiteit dezer afwijkingen in de verschillende stadia van het luetische proces en individuele verschillen. Maximale afwijkingen tijdens het secundaire stadium.*

Men treft in de literatuur ook enige publicaties aan van onderzoekers, die zich hebben bezig gehouden met de studie van de reactie van TAKATA-JEZLER bij luespatiënten en talrijk zijn de publicaties van hen, die de standaard-formolgel reactie bij de syphilis hebben nagegaan.

Over de reactie van MANCKE SOMMER, in dit verband, trof ik in de literatuur geen gegevens aan.

In overeenstemming met het modernere inzicht in het wezen dezer reacties,

ressorteren deze publicaties hier onder het hoofdstuk over de literatuur over de serumeiwitveranderingen bij de syphilis, hoewel bij de diverse schrijvers de bedoeling allerminst heeft voorgezet hiernaar een onderzoek in te stellen.

In het licht van onze sindsdien vermeerderde kennis dezer reacties zijn de door de diverse onderzoekers verkregen resultaten voor ons zeer begrijpelijk, de interpretatie daarvan is echter geheel of gedeeltelijk foutief en de conclusies zijn meestal onjuist.

Men deed deze reacties omwille van de reactie zelve, om na te gaan dus, in hoeverre zij betekenis hadden voor de diagnose en differentiële diagnose en voor wat betreft de reactie van TAKATA-JEZLER om de „leverfunctie” bij de lues na te gaan.

Doordat zowel de reactie van TAKATA-JEZLER als de St.F.G.R. niet quantitatief zijn en een betrekkelijk hoge drempelwaarde bezitten, wordt het nut van dergelijke onderzoeken nog geringer.

Men zou dit kunnen vergelijken met een clinicus, die het symptoom koorts gaat bestuderen met een thermometer, die slechts aangeeft, of de lichaamstemperatuur van de patiënt de 39 gr. al dan niet overschreden heeft. De resultaten van een dergelijk onderzoek laten zich gemakkelijk denken. Zij zullen zijn van het soort, pneumonie „koorts” in 90 % der gevallen, longtuberculose in 10 % der gevallen en de slotconclusie dat het verschijnsel „koorts” voor de diagnose en differentiële diagnose weinig waarde heeft.

Van hetzelfde gehalte nu moeten m.i. de resultaten zijn van een onderzoek bij de lues met de reactie van TAKATA-JEZLER en de standaard formolgelreactie.

TANNENHOLZ (1933) vond op 232 luespatiënten bij 15 % de Takata-Jezler-reactie positief, gedifferentieerd naar het stadium der ziekte vond hij bij lues II in 34 %, bij latente seropositieve gevallen in 37 %, bij primaire en tertiaire gevallen in 14 % positieve reacties. Hij zag geen verband met de reactie van WASSERMANN. De positieve reacties beschouwde hij als een aanduiding van leverbeschadiging.

SAKURANI, YOSHINOSUKI en WATARU MANU (1937) vonden van 46 gevallen van latente syphilis de reactie van T.J. bij 12 % der patiënten positief.

ERRANI (1939) deed een uitgebreid onderzoek naar de resultaten der Takata-reactie op het gebied der dermato-venereologie.

Op het totaal zijner luesgevallen vond hij 35 % positieve reacties en wel o.a. bij lues II in 50 %, bij lues III in 25 %. Zijn conclusie is, dat bij de lues II de leverfunctie zeer vaak geschaad is, waarbij hij in het midden laat, of deze beschadiging een gevolg is van de lues zelf, of van de toegepaste therapie, of van beide.

UTIDA-GORO (1940) geven de resultaten weer van een onderzoek op 200 patienten en komen tot de conclusie, dat de reactie van TAKATA niet geschikt is, om als leverfunctieproef bij dermato-venereologische ziekten dienst te doen.

Het weergeven van de literatuur over onderzoeken met de formol-gelreactie bij de syphilis is geheel nutteloos.

De verschillen in techniek, afleestijd en afleesmethode zijn bovendien bij de diverse schrijvers vaak zo groot, dat hun resultaten onderling geheel onvergelykbaar zijn.

Zij komen alle tot de conclusie, dat de reactie in een zeker percentage positief werd gevonden, met de hoogste frequentie in de meest actieve stadia der ziekte. Zij komen meestal tot de slotsom, dat de reactie bij de lues van weinig waarde was gebleken.

HOOFDSTUK XIV

HET AFWEERMECHANISME BIJ DE SYPHILIS, BEZIEN IN HET LICHT VAN HET SCHEMA VAN NAEGELI

De afwijkingen in het eiwitspectrum bij de syphilis, die in de literatuur worden beschreven, blijken dus voor wat betreft het meest essentiële, gelegen te zijn in de γ -globulinefractie. Zij zullen met de in dit proefschrift gebruikte methodiek goed te bestuderen zijn en dit is dan ook op uitgebreide schaal geschied.

Volgens de eerder verdedigde mening zou deze hypergammaglobulinaemie nauw verband houden met de afweeractiviteit van het organisme en hoofdzakelijk berusten op vorming van afweerstoffen.

Alvorens dan ook over te gaan tot vermelding van de bij dit onderzoek verkregen gegevens, omtrent het gedrag der γ -globulinefractie bij een aantal lues-patiënten, is het nuttig ons van het immunologisch gebeuren bij een ziekte als de syphilis een zo helder mogelijk beeld te vormen. We kunnen dan daarna proberen het gevonden beloop der γ -globulinefractie te verklaren en we zullen trachten ons van dit verschijnsel te bedienen voor verdieping van ons inzicht in het pathologisch gebeuren en het zo mogelijk een rol laten spelen bij het bepalen van de prognose en het uitstippelen van onze therapeutische gedragslijn.

NAEGELI (1929) heeft getracht het pathologisch en immunologisch gebeuren bij de tuberculose en de lues op eenvoudige wijze schematisch voor te stellen. Een gemeenschappelijke beschouwing van deze twee, wat hij noemt „Schwesterkrankheiten” grondt hij op het bestaan van een grote biologische, histologische en klinisch-morphologische gelijkenis tussen deze twee ziekten, ondanks de totale verscheidenheid van de verwekkers.

Alvorens dit schema ter sprake te brengen, zij hier eerst opgemerkt dat pathogenetisch de klinische verschijnselen van bijna elke infectie-ziekte kunnen worden teruggebracht tot drie factoren, waarvan de belangrijkheid sterk varieert bij verschillende ziekten en in de verschillende stadia van eenzelfde ziekte.

Deze drie factoren zijn:

- I. De invloed van de *primair*-toxische component(en) van het micro-organisme. Deze zou volgens veler mening bij lues geen belangrijke rol spelen, wel bijvoorbeeld bij de diphtherie en de tetanus e.a.
- II. De overgevoeligheid, ontstaan door het allergisch worden van de lichaamsweefsels t.o.v. het binnengedrongen micro-organisme of zijn producten.
- III. De specifieke affiniteit van de verwekker voor bepaalde organen of weefsels. Voorbeelden hiervan zijn bij de spirochaeta pallida de voorkeur voor bijvoorbeeld de aorta en het centrale zenuwstelsel, bij de typhus voor bepaalde gedeelten van de dunne darm enz.

Het is nu vooral de tweede factor, die bij een ziekte als de lues een belangrijke rol schijnt te spelen.

Het begrip allergie, zoals het hier bedoeld wordt, wordt door URBACH (1946) als volgt gedefinieerd: „allergy is to be considered as a condition, appearing after previous sensitization, based on a antigen-antibody reaction and manifested as a hyper- or hyposensitiveness to a primarily non-toxic antigen”.

Deze allergie zou nu de verklaring zijn voor een groot aantal verschijnselen, die we bij vele infectieziekten aantreffen.

SULZBERGER (1940) zegt hierover: „It is apparent that tubercle bacilli, trichophyton fungi, lepra bacilli, the treponema of syphilis and a large number of other of the most important microorganism of disease, produce manifestations principally through sensitizing, through creating specific alterations in the direction of increased tissue sensitivity, i.e. through the production of allergic states, in a manner identical with or analogous to sensitization mechanisms which operate in diseases based on allergy produced by non living agents”.

Als argumenten voor deze opvatting wijst SULZBERGER o.a. op het feit dat van tuberkelbacillen, schimmels, spirochaeten en leprabacillen geen primair schadelijke endo- of exotoxinen aantoonbaar zijn. Geen enkel extract doet enige schade aan de weefsels van mens of dier, die nooit tevoren hebben blootgestaan aan hetzelfde micro-organisme of zijn producten. Deze ziekteverwekkers kunnen geen karakteristieke manifestaties van de ziekte doen ontstaan, alvorens zich een specifieke allergische gevoeligheid bij de gastheer ontwikkeld heeft en zouden dus ziekteverwekkend zijn door hun vermogen tot sensibilisatie. Deze opvatting nu is een van de twee pijlers, waarop het schema van NAEGELI is opgebouwd en dat wij nu verder zullen bespreken.

Hij gaat uit van twee grondgedachten, die hij als volgt formuleert:

- a. iedere patholoog-anatomische verandering bij syphilis en tuberculose is als een manifestatie van allergie op te vatten.
De spirochaeten en tuberkelbacillen en hun producten zouden primair niet toxisch zijn voor het organisme, eerst wanneer dit een „Umstimmung” heeft doorgemaakt, m.a.w. allergisch is geworden, reageert dit organisme met aantoonbare ziekteverschijnselen.
- b. de biologisch-diagnostische reacties (Wassermann-reactie, reactie van Mantoux, enz.) vallen slechts dan positief uit, als er een *overschot* aan anti-lichamen bestaat t.o.v. het antigeen. Bij een overschot aan antigeen of bij een tegen elkaar opwegen van antigeen-antistof moeten deze reacties negatief uitvallen, *ongeacht het niveau, waarop deze toestanden intreden*. Men denke zich dan alle antilichamen aan het antigeen gebonden. De opvatting, dat er voor positieve reacties antilichaam overschot moet zijn, wordt ook door KAHN (1944) verdedigd.

VERKLARING VAN HET SCHEMA VAN NAEGELI

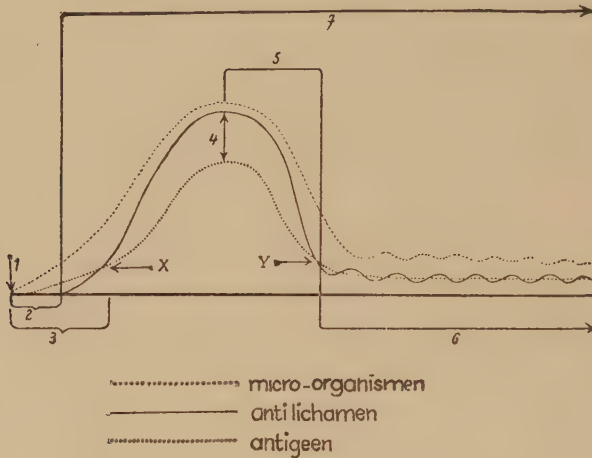
NAEGELI bouwt zijn schema (zie figuur 1) dan op uit drie componenten, wier individueel gedrag en vooral, wier onderlinge betrekking de loop van het ziekteproces bepalen en waarmee hij het klinisch verloop op aantrekkelijke wijze kan verklaren.

Als voorbeeld geeft hij een geval van infectie met een spontaan goedaardig verloop en uitlopende op een toestand van specifieke anergie.

Deze drie componenten zijn:

- I. de micro-organismen.
 II. het antigeen. Hoofdzakelijk bij het ten gronde gaan van ziektekiemen gevormde „gift”stoffen.
 III. de antilichamen. Door het organisme gevormde afweerlichamen.

FIG. I,



Hoewel de factoren I en II natuurlijk nauw samenhangen, is scheiding van deze beide in NAEGELI's voorstellingswijze, voor een goed begrip, toch noodzakelijk en verantwoord. Ook kan men zich niet van de term „toxinen” bedienen i.p.v. antigeen, aangezien deze bacterieproducten eerst „toxinen” zijn voor het „umgestimmte”, allergisch geworden, organisme.

Punt 1 stelt het moment der infectie voor. De binnengedrongen micro-organismen vermeerderen zich aanvankelijk zonder noemenswaardige tegenstand van het organisme en verspreiden zich door het gehele lichaam.

De antieenvorming is in de eerste dagen tot weken tamelijk onbeduidend, geleidelijk begint zij zich te ontwikkelen t.g.v. gebeurtenissen als het afsterven van ziektekiemen. Naarmate er meer micro-organismen komen, wordt deze factor van grotere betekenis en stijgt dus ook de antieencurve.

Periode 2 geeft dus een tijdvak weer, waarin eerst alleen micro-organismen, later ook antigeen in het lichaam aanwezig zijn.

Dit tijdperk is *klinisch symptoomloos*, het is het *klinische eerste incubatie tijdperk*.

Nu gaan zich, onder invloed van de stijgende antigeen-hoeveelheid antistoffen ontwikkelen; vanaf dit moment is er dus aanwezigheid van zowel antigeen als antistoffen, de „umstimmung” heeft plaats gevonden, begin van de *allergische periode* (tijdvak 7).

De antigenen, die primair voor het organisme niet toxisch waren, reageren nu met de inmiddels gevormde antistoffen. Deze reactie is dus een allergische reactie en dit veroorzaakt de *klinische symptomen*. Zo ontstaat dan als eerste verschijnsel op het einde van periode 2 het primair affect.

Tot punt X zijn de antistoffen t.o.v. de antigenen in de minderheid, de hoeveelheid antilichamen stijgt nu echter snel en daar het organisme gewoonlijk met een sterke overproductie aan afweermaatregelen reageert, kruisen zich bij X de antigeen-antistofcurven, waarna dus niet alleen het totaal aanwezige antigeen ge-

bonden is, maar bovendien een min of meer aanzienlijk *overschot* aan vrije antilichamen bestaat.

Periode 3, tot deze kruising, was de *biologisch-serologische incubatie*, bij punt X, begin van de periode van antilichaam-overschot, hetgeen tot gevolg heeft *het positief worden van de biologisch-diagnostische reacties*. (R. v. WASSERMANN, enz.).

De antigeen- en antistofcurven gaan nu steeds verder uiteen, totdat bij punt 4 een maximum aan antilichaam overschot bestaat. We zijn hier op het maximum der allergie en deze periode is tevens het maximum van afweer. Deze periode is rijk aan klinische (secundair luetische) verschijnselen. De diagnostische reacties zijn maximaal positief.

In het algemeen heeft deze phase van maximale allergie in de pathologie de eigenschap, dat zij weliswaar zeer nuttig, maar tegelijk voor het individu gevaarlijk kan zijn. Gevaarlijk, omdat de heftigheid der afweerreacties de patiënt ernstig ziek kunnen doen zijn (zeer heftige luetische verschijnselen in voor het leven gewichtige organen), nuttig omdat, indien de patiënt deze niet ongevaarlijke situatie overwint, de definitieve genezingskansen beter zijn dan in de weinig reagerende gevallen. De maximale allergie kan dus gevolgd worden door een geheel uitroeien der infectie, zoals bij voorbeeld bij mazelen en diepe trichophytie. Bij lues en t.b.c. is zij echter meestal niet in staat een spontane biologische genezing, in de vorm van algehele sterilisatie van het organisme tot stand te brengen. Voor een groot deel komt dit vermoedelijk op rekening van het feit, dat de strijd minder tegen de ziekteverwekker zelf dan wel tegen zijn producten (het antigeen) uitgevochten schijnt te worden. Door deze maximale allergie vindt bij deze ziekten wel gehele onschadelijkmaking van het antigeen plaats, maar de levende micro-organismen worden zelden geheel vernietigd; vandaar de bij voortduring en later weer optredende ziekteverschijnselen. Talloze spirochaeten, resp. tuberkelbacillen, gaan ten gronde, hun aantal vermindert en zo gaat de antigeencurve dalen. Om deze reden en omdat het organisme op de lange duur niet in staat schijnt te zijn, steeds weer een zo indrukwekkend overschot aan antilichaam te produceren, daalt ook de antilichaamcurve.

Hoewel het aan het organisme dus vaak niet gelukt is, de ingedrongen micro-organismen tot op de laatste te vernietigen, gaat het lichaam zich economischer t.o.v. de situatie gedragen.

De antigeen-antistof curven naderen elkaar steeds meer en komen tenslotte bij punt Y min of meer in labiel evenwicht, waarbij nu eens een antilichaam overschot, dan weer een antigeenoverschot bestaat. Bij en voorbij punt Y kunnen, al naar de golvingen in de twee lijnen, de biologisch-diagnostische reacties afwisselend positief en negatief uitvallen.

NAEGELI meent ook, dat het niveau waarop dit labiele antigeen-antistof evenwicht optreedt zeer verschillend hoog kan gelegen zijn. De absolute antigeen en antistof hoeveelheid kan hoog of laag zijn, echter hun onderling verschil is nul of gering.

Het is verder duidelijk dat bijzondere gebeurtenissen, die het organisme verzwakken, als intercurrente ziekten, traumata enz. deze evenwichtstoestand kunnen verstoren.

De ziekte is hier nu in een min of meer latent stadium gekomen, heftige algemene reacties blijven uit, maar het optreden van nieuwe klinische manifestaties van meer locale aard wordt niet verhinderd.

Deze processen, waartoe men de tertiair luetische afwijkingen moet rekenen kunnen, ondanks hun weinig stormachtig verloop, ondanks ook het in verge-

lijking tot het secundaire stadium geringe aantal spirochaeten waardoor ze veroorzaakt worden, plaatselijk zeer destructief zijn.

Hun verklaring moet eveneens op principieel allergische grondslag gezocht worden, maar het karakter der allergie schijnt zich te hebben gewijzigd. Kwamen namelijk in het voorgaande de humorale afweerprocessen op de voorgrond, in de latere stadia der ziekte is de allergie blijkbaar meer aan de weefselcellen gebonden, door cellulaire, sessiele antistoffen.

Bij de lues, die een meer overwegend vaso-neurotrope infectie is, bestaat bij deze stand van zaken grote kans, dat de ziekte, ondanks het feit, dat zij slechts weinig stormachtige reacties meer teweegbrengt, door plaatselijke destructie toch het leven van de patiënt ernstig in gevaar brengt.

Was het bovengeschetste schema een uitbeelding van een goedaardig, spontaan in latentie overgaand geval van luetische infectie, allerlei variaties in het beloop, mede door toedoen van een al of niet voldoende therapie, laten zich door geringe wijzigingen in de schematische voorstelling ongedwongen uitbeelden en verklaren.

Bij algehele (biologische) genezing stellen we ons voor dat de drie curven alle weer tot de nullijn teruggaan.

We kunnen ons het schema voor een weinig reagerende patiënt met een symptomeloos verlopende vroege lues denken. De antilichaamvorming zou hier dan op laag niveau blijven en de antigeen-antilichaam reacties zo gering, dat de daaruit voortspruitende verschijnselen de klinische horizon niet overschrijden. Een en ander zou dus wijzen op een slechts matig tot ontwikkeling komen van de natuurlijke afweer. Dit nu klopt ook met de mening van verschillende schrijvers, dat een sterk tot ontwikkeling komen van secundair luetische verschijnselen voor de verdere prognose van de lues gunstig is, terwijl aan de andere kant tertiaire lues, tabes en dementia paralytica vaak zouden worden aangetroffen bij die patiënten, die in het vroege stadium hunner ziekte geen of weinig verschijnselen hadden. Ook de maligne lues laat zich op deze wijze in beeld brengen, we moeten dan echter niet, zoals vaak geschiedt, een uitblijven van de afweer aannemen, maar volgens NAEGELI wel degelijk een sterke afweer, die echter relatief geheel onvoldoende is. Een sterk stijgende antilichaamcurve dus, die echter de sterk stijgende antigeen-curve niet vermag in te halen en waarbij, ondanks maximale inspanning van het organisme een antigeenoverschot blijft bestaan. Gevolg, door hoog antigeen-antilichaam niveau intensieve reacties, intensieve klinische verschijnselen. Desondanks negatieve serologische reacties (geen antilichaam overschot) met eventueel in het verdere verloop een positief worden der serologische lues-reacties, hetgeen men dan terecht als symptoom van een gunstige wending pleegt te interpreteren.

Bij een begin der therapie in een vroeg stadium, bijvoorbeeld in een seronegatief geval, buigen we de micro-organismencurve, en tengevolge daarvan ook de antigeencurve naar beneden af. De antilichaamcurve komt daardoor echter niet tot ontwikkeling, m.a.w. we komen tussenbeide in het natuurlijke afweerproces. Dit ingrijpen nu is nuttig en noodzakelijk, alleen reeds uit het oogpunt van de volksgezondheid, waar wij toch snel en afdoende een infectiebron uitschakelen. Ten opzichte van het individu is de zaak echter iets gecompliceerder. Indien men door de chemotherapie in de natuurlijke ontwikkeling van het afweersysteem tussenbeide komt, dan is het ook van het grootste belang dat men de behandeling op een zodanige wijze inricht en voortzet, dat een volkomen uitroeiing van de micro-organismen bereikt wordt. Vandaar de voor vroege lues vaak verkondigde stelling, géén behandeling is beter dan onvoldoende behandeling. In dit laatste geval laat men de patiënt zonder genezing en zonder afweer, de biologische genezing

bereikt men niet en van een normaal tot stand gekomen natuurlijke weerstand heeft men de patiënt beroofd. Tegenwoordig mag men aannemen, dat dit nadeel van het uitblijven van de natuurlijke afweer, door de krachtadigheid van onze hedendaagse anti-luetica bij aanwending gedurende een voldoende lange periode in de juiste hoeveelheid, wordt gecompenseerd.

Bij de inzet der therapie heeft men een massaal ten gronde gaan van spirochaeten en tengevolge daarvan een plotselinge stijging in de antigeencurve. Het organisme riposteert met een krachtige antilichaamstoot en heftige antigeen-antilichaam reacties zijn het gevolg. Dit verklaart de reactie van Herxheimer, dat is het eventueel opkomen of verergeren van klinische verschijnselen in aansluiting aan het begin der behandeling. Eveneens kunnen we ons voorstellen, dat door deze gebeurtenissen een eventueel nog niet tot stand gekomen kruising van de antigeen-antilichaamcurves geforceerd wordt, m.a.w. na een of twee injecties de tot dan toe negatieve reacties positief worden.

Het z.g. „masking effect” van de penicilline bij gonorrhoe behandeling van patiënten, die bovendien met lues besmet zijn, laat zich in het schema in beeld brengen door een afbuigen van de drie curves, eventueel slechts tijdelijk, waardoor we een later optreden der klinische en serologische verschijnselen kunnen verklaren.

De curven brengen ook in beeld het serologisch gedrag van de laat-latente lues, het sterk fluctueren der serologische reacties in deze gevallen en de geringe waarde van een negatieve reactie bij een enkel onderzoek. Zij maken ons duidelijk, dat om werkelijke genezing te mogen aannemen, herhaald serologisch onderzoek meer-malen per jaar en gedurende jaren voortgezet, noodzakelijk is.

We kunnen ons voorstellen, dat we in die gevallen met enige injecties de reacties kunnen provoceren. Eventueel focaal aanwezige spirochaeten gaan dan voor een deel ten gronde, hierop antwoordt het lichaam met een hernieuwde antilichaamproductie, waardoor een tijdelijk antilichaamoverschot optreedt, dat zich in positieve reacties uit.

Samenvattend mag men wel zeggen, dat het schema van NAEGELI, voor een groot aantal modificaties, waaronder de lues kan verlopen, een aantrekkelijke verklaringsmogelijkheid geeft.

De in het volgende hoofdstuk te vermelden resultaten van onderzoek over het voorkomen en verloop van hypergammaglobulinaemie bij de lues in verschillende stadia en onder verschillende omstandigheden, zullen worden gezien met het schema van NAEGELI voor ogen.

Hoewel we, zoals in hoofdstuk XII werd uiteengezet, niet mogen aannemen, dat de gehele γ -globulinevermeerdering op direct met de ziekteverwekker of zijn producten verband houdende antilichamen berust, mogen we wel veronderstellen, dat althans bij de vroege lues, deze toch een meerderheid vormen. Het zal dus vooral de antilichaamcurve in NAEGELI's schema zijn, waarmee de γ -globuline-curve het meeste samenhangt en we kunnen ons voorstellen, dat wij deze lijn daarbij, zij het op een zeer grove wijze, benaderen en vervolgen.

HOOFDSTUK XV

RESULTATEN VERKREGEN BIJ EEN ONDERZOEK NAAR DE SERUM-EIWITVERHOUDINGEN BIJ EEN AANTAL LIJDERS AAN SYPHILIS, MET BEHULP VAN DE CALCIUM-FORMOLGELREACTIE, DE STANDAARD-FORMOLGELREACTIE DE REACTIE VAN MANCKE SOMMER EN DE BEZINKINGSSNELHEID DER RODE BLOEDLICHAAMPJES

A. Algemene opmerkingen.

De groep patiënten bestaat uit:

- 17 gevallen van seronegatieve lues I
- 34 gevallen van seropositieve lues I
- 42 gevallen van lues II bij mannen
- 63 gevallen van lues II bij vrouwen
- 7 gevallen van latente lues
- 5 gevallen van lues III
- 10 gevallen van lues II, gecompliceerd door andere ziekten of graviditeit.

Getracht werd de tijd, verlopen sinds de infectie, steeds zo nauwkeurig mogelijk te achterhalen. Gegevens hierover waren in een aantal der gevallen niet te verkrijgen. Bij de overige kon deze tijd worden nagegaan, ofwel doordat in de anamnese met grote stelligheid een tijdstip voor de infecterende coïtus kon worden opgegeven, ofwel doordat het verschijnen van het primair affect als uitgangspunt kon worden genomen en hierbij 3 weken werd opgeteld. Het is duidelijk dat meestal deze opgaven dus slechts bij benadering juist zullen zijn.

De klinische verschijnselen zullen in dit verslag weinig worden genoemd, omdat er, althans bij de vroege lues, geen enkel verband waarneembaar was, tussen de uitgebreidheid en de soort der verschijnselen en de hier gebruikte reacties, met uitzondering van de bezinkingssnelheid.

Zo bleek het heel gewoon, dat een patiënt met bijvoorbeeld als enig klinisch symptoom een alopecia syphilitica, of enkele condylomata lata, veel grotere afwijkingen in de serumewitverhoudingen bleek te hebben dan een patiënt met zeer uitgebreide huidverschijnselen. Alleen de bezinkingssnelheid reageerde bijvoorbeeld heel sterk op een angina luetica, koorts en dergelijke algemene verschijnselen.

De behandeling van bijna al deze patiënten bestond uit een gecombineerde z.g. Bonner kuur met tweemaal per week een injectie van een bismuthpreparaat, bevattende 90 mgr. metallisch bismuth en tegelijkertijd een intraveneuze neosalvarsan-(alaphine) injectie van 450 mgr. bij vrouwen en 600 mgr. bij mannen, behalve de eerste injectie waarbij respectievelijk 300 en 450 mgr werd toegediend. De eerste kuur bestond uit 14 injecties, elke volgende uit 12. Tussen de kuren werd 6 weken gepauseerd.

Van een groot aantal patiënten werd het bloedonderzoek geregeld herhaald, totdat alle gegevens liefst tweemaal achtereen negatief waren geweest. Dit bloedonderzoek geschiedde bij het begin, in het midden en aan het einde van elke kuur.

Dit onderzoek werd ernstig gehandicapt door het gewone euvel waarmede een ieder heeft te kampen, die bepaalde verschijnselen bij de luespatiënt wil vervolgen, nl. het vaak voorkomen van eigenmachtig afbreken der behandeling, of het zich hieraan zeer onregelmatig onderwerpen. Bij een deel der patiënten kon zodoende het onderzoek niet worden afgewerkt.

De maximale observatietijd dezer patiënten bedraagt 14 maanden, bij een groot gedeelte echter veel korter.

Deze korte observatietijd zal natuurlijk een beletsel vormen om uit de gegevens van dit onderzoek voor het verdere lot van de patiënt, meer dan theoretisch gefundeerde conclusies te trekken.

Bij sommige patiënten werden, behalve op de genoemde tijdstippen ook tussentijdse bepalingen gedaan. In het begin geschiedde zulks om uit te maken of de verkregen gegevens betrouwbaar en constant waren, later vaak om bijzonderheden in het ziekteverloop in hun uitwerking op de gebruikte reacties te bestuderen zoals het „erythème du neuvième jour”, de reactie van HERXHEIMER, het optreden van een salvarsandermatitis enz.

Over de gebruikte reacties en de wijze waarop hun resultaat in het verdere verslag zijn weergegeven het volgende.

Bij elk onderzoek geschiedde:

1. de calcium-formolgelreactie (Ca.F.G.R.).

Deze kon echter slechts in een aanzienlijk geringer aantal gevallen direct vanaf het begin der behandeling worden toegepast, aangezien deze reactie eerst in de loop van dit onderzoek ontstond.

De met deze reactie verkregen gegevens bleken constant genoeg om haar nauwkeurig in het aantal buisjes, waarin gelvorming optrad, weer te geven.

2. de standaard-formolgelreactie (St.F.G.R.).

Deze wordt als positief, negatief of plus/minus opgegeven. In het laatste geval bestond een zeer sterke viscositeitsverandering, die echter nog niet geheel voldeed aan het gebruikelijke criterium, dat bij omkeren van het buisje de massa in het geheel niet naar beneden mag komen.

3. de reactie van MANCKE SOMMER (R.v.M.S.). Deze reactie werd geruime tijd in duplo ingezet, een door de analyste en een door mijzelf. Het bleek daarbij dat een verschil van een buisje vlokking herhaaldelijk voorkwam. Ook verschillende bepalingen in bloedmonsters welke enige dagen achtereen werden afgenomen, verschilden vaak één buisje. Het precies weergeven van het aantal buisjes vlokking heeft bij dit onderzoek voor deze reactie dan ook geen zin, aangezien kleine verschillen geen conclusies wettigen.

Daarom werd het volgende schema gebruikt:

sterk positieve R.v.M.S.: vlokking in 5 buisjes of meer.

zwak positieve R.v.M.S.: vlokking in 3 of 4 buisjes.

negatieve R.v.M.S.: vlokking in twee buisjes of minder.

4. De Bezinkingssnelheid der rode bloedlichaampjes vlg. Westergren (B.S.). Opgegeven wordt de bezinking in het eerste uur. De gegevens betreffende de B.S. werden verkregen over een aanzienlijk groter aantal patiënten dan de in de aanvang van dit hoofdstuk genoemde getallen, omdat oorspronkelijk dit onderzoek met deze reactie begonnen werd. In deze eerste periode werd daarnaast de B.S. van het gedefibrineerde bloed onderzocht, met de bedoeling zodoende een indruk te krijgen omtrent het globulinegehalte van het serum.

Deze methode van onderzoek werd verlaten, omdat noch de methode zelf, noch de daarmee verkregen resultaten mij bevredigden. Zij blijven in dit verslag verder onvermeld.

5. Bij ieder bloedonderzoek werden in het laboratorium van onze afdeling van het Binnengasthuis de serologische luesreacties (de reactie van WASSERMAN en de reactie van KAHN) verricht.

B. SERONEGATIEVE LUES I.

Deze groep omvatte 17 patiënten, slechts twee hiervan waren vrouwen. De tijd, verlopen sinds de infectie varieerde tussen 4 en 8 weken.

De R.v.M.S. was in alle 13 hierop onderzochte gevallen negatief.

Geen enkel serum gaf ook een positieve *St.F.G.R.*

Met de *Ca.F.G.R.* werden slechts 6 gevallen onderzocht. De reactie was in drie gevallen negatief, in twee $\frac{1}{2}$, dus practisch eveneens negatief, in een geval 2 buisjes. Bij deze laatste patiënt had de infectie 7 weken tevoren plaats gehad.

Tijdens de behandeling werd tweemaal op de helft van de eerste kuur wel een duidelijk positieve *R.v.M.S.* waargenomen, in één geval was daarbij de oorspronkelijk negatieve *Ca.F.G.R.* tot 2 opgelopen.

Dit verschijnsel, dat we ook bij de seropositieve lues I en bij de lues II zullen aantreffen en dat eveneens bij de B.S. werd waargenomen, zal in het gedeelte van het verslag, handelende over de lues II nader worden verklaard, alwaar het ook beter werd bestudeerd.

Aan het einde der eerste kuur werden met geen der drie reacties nog afwijkingen gevonden.

De B.S. kon in 17 gevallen worden bepaald. In 5 hiervan was zij verhoogd en werden de volgende waarden gevonden: 78, 23, 21, 13, 13. Afgezien van de beide laatste, waarin de verhoging onbetekenend was, hadden deze patiënten van de norm afwijkende symptomen.

De eerste vertoonde een „chancre géant” die ulcerceerde en etterde, met bovendien pijnlijke lymfadenitis en perilymphadenitis regionalis. Bij de tweede bestond een etterende balanitis met sterk oedeem van het praeputium. Bij de derde een inflammatoire phimosis.

Bij alle drie bestond dus een secundaire infectie in het primaire complex. Met de lues heeft dit slechts indirect te maken.

Verschillende onderzoekers vestigen in de literatuur de aandacht op het zeer vroegtijdig verhoogd zijn van de B.S. bij de lues. Gaté (1936) kwam tot de conclusie „la sédimentation est donc pendant cette période plus sensible que le BORDET-WASSERMANN”. STRYJECKI (1940) vond als regel een verhoogde B.S. bij seronegatieve lues I. Vond hij bij donkerveldonderzoek geen spirochaeten, dan was een verhoogde B.S. voor hem toch een sterk argument voor de mening, dat hij niet met een banaal ulcus zou te doen hebben. BARBIER en PIQUET (1946) spreken van „contemporaines du chancre, et précédant nettement toutes les autres réactions sérologiques”.

Bij de door mij onderzochte gevallen is mij hiervan echter niets gebleken en praktische betekenis heeft het zeker niet.

Omtrent het verloop tijdens de behandeling kan worden medegedeeld, dat aan het einde der eerste kuur in alle gevallen de B.S. normaal was, ook in die gevallen, waar zij oorspronkelijk verhoogd was en ook bij de enkele gevallen, waar de oorspronkelijk normale B.S. op de helft der eerste kuur enigszins bleek te zijn opgelopen, waarover boven reeds sprake was.

De serologische reacties bleven bij al deze patiënten in de loop der eerste kuren negatief.

Conclusies:

1. *Seronegatieve lues I geeft géén met de reactie van MANCKE SOMMER of de standaard-formolgelreactie waarneembare γ -globulinevermeerdering, *) met de calcium-formolgelreactie werden enige onbetekenende verhogingen waargenomen, die echter aan het einde der kuur weer genivelleerd waren.*
2. *Het γ -globulinegehalte schijnt tijdens de eerste helft der kuur in enkele gevallen op te lopen tot met de R.v.M.S. en de Ca.F.G.R. waarneembare hoogte, welke verheffingen eveneens van zeer korte duur zijn.*
3. *In ongecompliceerde gevallen van lues I met negatieve serologische reacties werd de bezinkingsnelheid der erythrocyten niet verhoogd gevonden. Wel werd ook hier soms een stijging tijdens het begin der behandeling waargenomen, die aan het einde der kuur weer verdwenen was.*

Indien we aan het γ -globulinegehalte de betekenis willen toekennen, die in de vorige hoofdstukken verdedigd werd, het als een zekere maat willen beschouwen voor de afweeractiviteit van het organisme en verband willen leggen tussen de antilichaamcurve in het schema van NAEGELI (zie blz. 76) en het γ -globulinegehalte, dan is het bij een normaal verloop van die afweer ook niet aannemelijk, dat de serologische reacties nog niet positief zouden zijn geworden, op het moment dat het γ -globulinegehalte een duidelijk waarneembare stijging zou hebben ondergaan.

C. SEROPOSITIEVE LUES I.

De tijd verlopen sinds de infectie varieerde bij deze patiënten tussen 5 en 11 weken.

De R.v.M.S. werd gedaan by 34 patiënten, drie hiervan waren vrouwen, de overige mannen.

Het resultaat was:

R.v.M.S.	neg.	zwak pos.	duidelijk pos.
	21	7	6

In dit stadium werd dus met de R.v.M.S. in een minderheid der gevallen een hypergammaglobulinaemie aangetoond.

De St.F.G.R. was in alle gevallen negatief. De hypergammaglobulinaemie was dus in geen enkel geval van een zodanige intensiteit, dat zij de drempelwaarde van de St.F.G.R. overschreed (± 27 gr/L, zie blz. 48). Hiermede in overeenstemming waren de uitkomsten bij die patiënten, die van de begin af aan met de Ca.F.G.R. werden onderzocht.

..De Ca.F.G. reactie gaf bij 13 patiënten de volgende resultaten.

Aantal buisjes pos.:	0	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Aantal gevallen:	6	2	1	0	2	1	1	0	0

Bij ongeveer 50 % was dus de Ca.F.G.R. nog geheel negatief. Waar zij

*) Wanneer hier en in het vervolg van dit verslag over de reactie van MANCKE SOMMER bij de lues, uit deze reactie conclusies over het γ -globulinegehalte worden getrokken met verwaarlozing van de, in het eerste gedeelte van dit proefschrift beschreven invloed van vermindering van het albuminegehalte, dan is dit verantwoord, omdat bij de lues vrijwel nooit reden zal bestaan voor het voorkomen van een meer dan als regel met γ -globulinevermeerdering gepaard gaande albuminevermindering.

positief was, waren de gevonden waarden merendeels niet hoog. Bij de twee patiënten, waarbij een Ca.F.G.R. van 5 en 6 werd gevonden, was sinds de infectie resp. 8 en 9 weken verlopen.

Tijdens het verdere verloop werden 22 patiënten gedurende enigszins langere tijd vervolgd.

Met de R.v.M.S. was dit verloop aldus:

Bij enkele patiënten werd op het midden der eerste kuur een lichte afwijking in de R.v.M.S. gevonden, die bij het begin der behandeling niet aanwezig was.

Van 16 patiënten, die met de R.v.M.S. waarneembare afwijkingen in de serum-eiwitverhoudingen hadden, hetzij bij het begin der behandeling, hetzij op het midden der eerste kuur, werd nagegaan wanneer deze afwijkingen in de R.v.M.S. weer verdwenen waren.

Onderstaande Tabel 8 geeft aan, op welk tijdstip de R.v.M.S. voor het eerst weer normaal werd bevonden.

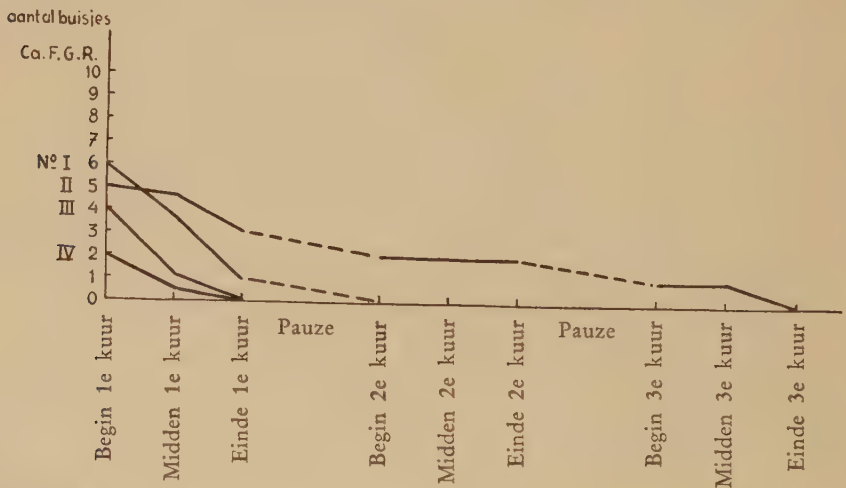
TABEL 8.

	1e kuur			2e kuur			3e kuur		
	begin	midd.	einde	begin	midd.	einde	begin	midd.	einde
Aantal 16		2	5	5	1	1	—	1	1

Deze enkele gevallen, waarin langer dan tijdens de 1e kuur de R.v.M.S. afwijkingen vertoonde, gaven slechts zwakke reacties.

Dat in het algemeen de hypergammaglobulinaemie bij de seropositieve lues I, onder invloed van de ingestelde therapie snel en regelmatig daalde en verdween, blijkt ook uit de met de Ca.F.G.R. gemaakte curven, waarvan er in Grafiek V enige worden weergegeven.

GRAFIEK V.



GRAFIEK V.

Het verloop der curven, gemaakt met de Ca.F.G.R. bij de seropositieve lues I. Curve I, III en IV geven aan, hoe de hypergammaglobulinaemie, indien zij aantoonbaar was, als regel verliep.

Curve II brengt een afwijkend beloop in beeld, zoals in enkele gevallen werd gevonden.

Slechts bij uitzondering bleek na beëindiging van de eerste behandelingspauze nog iets van de hypergammaglobulinaemie met de Ca.F.G.R. aantoonbaar.

De B.S. vertoonde eveneens bij de seropositieve Lues I een ander beeld, dan bij de seronegatieve werd gevonden.

De resultaten van 33 gevallen zijn in Tabel 9 verenigd.

TABEL 9.

Bezinkingssnelheid bij seropositieve lues I:

	norm.	verh.	10/20	20/30	30/40	40/60	60/80	80/100	100	gem. B.S.
Aantal gevallen. 33	13 39%	20 61%	5	6	3	4	1	1	0	23,2

Voor die gevallen, waarbij de B.S. nog normaal werd bevonden, lag in de meerderheid de infectie nog slechts 5 tot 6 weken terug. Er was echter ook een geval, waarbij de infectie reeds tien weken geleden was ontstaan en desondanks de B.S. nog normaal was.

Onder invloed van de behandeling bleek de B.S. snel te dalen, soms nadat op de eerste helft der 1e kuur eerst nog een stijging werd waargenomen.

Op het einde van de 1e kuur was de B.S. nog slechts in twee gevallen verhoogd, na de behandelingspauze nog in één geval.

De serologische lues-reacties waren op 22 gevallen, op het einde der 1e kuur nog slechts in 10 gevallen positief, bij geen enkel geval echter nog op maximale sterkte.

Na de eerste behandelingspauze werd nog slechts in 2 gevallen zwak positieve reacties gevonden. Deze twee gevallen waren niet dezelfde als die, welke met de R.v.M.S. en de Ca.F.G.R. een meer dan gewone hardnekkigheid van de hypergammaglobulinaemie vertoonden.

Conclusies:

1. In het seropositieve stadium van Lues I begint zich vaak reeds een hypergammaglobulinaemie te ontwikkelen, die met de R.v.M.S. in ongeveer 38 %, met de Ca.F.G.R. in ongeveer 50 % der onderzochte gevallen aantoonbaar bleek. De St.F.G.R. was steeds negatief.
2. Tijdens de behandeling zakt het γ -globulinegehalte, eventueel na een initiale stijging, vrij snel. Na het einde der 1e kuur is zij meestal verdwenen.
3. In uitzonderingsgevallen was ook tijdens de 2e en 3e kuur nog γ -globulinevermeerdering aanwezig en overleefde dit verschijnsel de positieve serologische luesreacties. Klinisch vertoonden deze patiënten, gedurende de korte tijd dat zij werden geobserveerd, geen bijzonderheden.
4. Ongeveer gelijktijdig of iets later dan het positief worden van de WaR. begint in een meerderheid der gevallen de B.S. te stijgen. Zij bereikt bij seropositieve lues I soms hoge waarden.
5. In practisch alle gevallen bleek op het einde der 1e kuur de B.S. weer normaal, nadat zij soms in de eerste helft der kuur nog verder was opgelopen.

6. In ongeveer 50 % der gevallen waren ook de serologische reacties aan het einde der eerste kuur negatief, bij het begin der tweede kuur werd nog slechts in ongeveer 10% der gevallen een zwak positieve reactie gevonden.

Het in vele gevallen waarneembaar worden van de hypergammaglobulinaemie na het verstrijken van de serologische incubatie, laat zich in het schema van NAEGELI goed begrijpen.

Het is waarschijnlijk, dat wij hierin een gunstig teken moeten zien en het als een manifestatie van krachtige afweeractiviteit van het lichaam moeten opvatten. De krachtige daling in het γ -globulinegehalte onder invloed van de ingestelde therapie, welke een gevolg zal zijn van een neerdrukken van de antigeen-curve en welke we ook bij lues II zullen aantreffen, kan worden opgevat als een bewijs van de doelmatigheid van onze therapie. De snelheid en regelmaat waarmee deze daling verloopt steekt gunstig af bij de ervaring, die bij verschillende andere ziekten werd opgedaan en welke verderop in dit proefschrift zullen worden beschreven.

Men moet evenwel ook wel tot de overtuiging komen, dat bij dit snelle dalen van het γ -globulinegehalte onder invloed van de therapie, het van belang is, dat nu ook de behandeling wordt voortgezet, totdat een biologische genezing zal zijn bereikt en dat vooral voor het seronegatieve en seropositieve stadium van de primaire lues de uitspraak zin heeft, dat géén behandeling beter is dan een onvoldoende behandeling.

Het verband met de serologische reacties zal in een afzonderlijk hoofdstuk worden ontleed.

D. LUES IN HET SECUNDAIRE STADIUM.

In dit stadium werden 105 patiënten met de verschillende reacties onderzocht op vermeerdering van het γ -globulinegehalte, 42 waren mannen, 63 vrouwen.

De tijd verstreken sinds infectie was bij deze groep uiteraard moeilijker na te gaan, hij varieerde van 2 tot 14 maanden.

Was reeds bij de seropositieve lues I de hypergammaglobulinaemie, in een niet onaanzienlijk aantal der gevallen waarneembaar, bij de lues II werden een groot aantal gevallen met een positieve R.v.M.S. gevonden, terwijl de intensiteit van de hypergammaglobulinaemie hier herhaaldelijk van die aard was, dat ook de St.F.G.R. positief gevonden werd.

De Ca.F.G.R. was in nagenoeg alle gevallen positief en soms zelfs zeer sterk. Enkele van deze sera met zeer sterke verhoging van het γ -globulinegehalte werden ook electrophoretisch onderzocht. Deze werden in het eerste gedeelte van dit proefschrift beschreven.

De R.v.M.S. De hiermede verkregen resultaten zijn in onderstaande Tabel 10 samengevat.

TABEL 10.

Aantal gevallen lues II	R.v.M.S. neg.	zwak pos.	sterk pos.
Mannen 42	11 (26%)	9 (22%)	22 (52%)
Vrouwen 63	12 (19%)	11 (18%)	40 (64%)
Totaal 105	23 (22%)	20 (19%)	62 (59%)

De St.F.G.R.:

TABEL 11.

		St.F.G.R. neg.	St.F.G.R. pos.
Aantal gevallen	mannen 42	36	6
van lues II	vrouwen 63	49	14
	Totaal 105	85 (81 %)	20 (19 %)

Bij een aantal van 32 patiënten kon bij het eerste onderzoek ook de Ca.F.G.R. worden toegepast. Deze was bij vrouwen in 100 % der gevallen niet geheel negatief, bij mannen in 90 %.

De met deze reactie gevonden waarden blijken uit deze tabel:

TABEL 12.

Ca.F.G.R.

Aantal buisjes:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
10 mannen	1	1	2		1	3	1						1
22 vrouwen	0	0	4	3	4	4	3	1	1	2			
Totaal	1	1	6	3	5	7	4	1	1	2			1

Er is in al deze tabellen een duidelijk verschil tussen de bij mannen en vrouwen gevonden waarden. Dit zelfde verschil vindt men in de literatuur ook geregeld opgegeven, wanneer men de bezinkingssnelheid der rode bloedlichaampjes bij mannen en vrouwen, lijdende aan lues, onderzoekt.

Wanneer ik van alle mannen en vrouwen met lues II, waarvan mij de tijd verlopen sinds de infectie bij het eerste onderzoek vrij nauwkeurig bekend is, de gemiddelde tijd bereken, dan blijkt deze voor de mannen 3,4 maanden en voor de vrouwen 5 maanden te zijn. Mogelijk kan dit verschil in bovenstaande tabellen hiermede verklaard worden.

Dit tijdsverschil is, de gewone gang van zaken in aanmerking genomen, ook logisch. De man zoekt in een groot aantal der gevallen de medicus op, wegens een hardnekkige ulceratie aan de penis. Bij onderzoek worden dan vaak, door patiënt nog niet opgemerkte verschijnselen van lues II gevonden. Bij vrouwen ontsnapt het primaire complex meestal aan de waarneming, zij komen met duidelijke secundair luetische verschijnselen, m.a.w. meestal later dan de man.

Gaan we nu bij de secundaire lues het verloop van de hypergammaglobulinaemie volgen tijdens de therapie, dan blijkt hierbij, dat evenals bij de seropositieve lues I, er zich vrijwel altijd reeds spoedig een daling openbaart, die echter wat betreft het tempo waarin zij verloopt, vaak aanzienlijk van dat bij de lues I verschilt.

In het algemeen werd ook gezien, dat indien men de groep vrouwen met de mannen vergelijkt, het bij de eerste gemiddeld langzamer gaat. In een aantal der gevallen bleek de vermeerdering van het γ -globulinegehalte, hoewel op de duur niet meer aanzienlijk, toch van een grote hardnekkigheid.

Omtrent de duur van de hypergammaglobulinaemie, zoals die bij een aantal gevallen werd nagegaan, kan men zich een beeld vormen uit onderstaande gegevens.

De R.v.M.S.

Nemen we een aantal gevallen, die hun kuur begonnen met een zwak

In grafiek VI vindt men enkele gevallen in curve gebracht, welke curven als representatief kunnen gelden voor het verloop van het γ -globulinegehalte bij lues II, onder invloed van de therapie.

GRAFIEK VI.



In deze grafiek ziet men enige curven van het beloop der Ca.F.G.R. bij gevallen van lues II.

De curven I, II en III zijn van het type, zoals men ze als regel aantreft.

Een beloop als curve V treft men zeldzamer aan en een curve als IV behoort tot de uitzonderingen.

Een verklaring voor het feit, dat bij de ene patiënt de γ -globulinevermeerdering zoveel hardnekkiger bleek, dan bij de andere, kon uit de overige klinische verschijnselen niet gevonden worden. De hypergammaglobulinaemie overleefde de overige klinische verschijnselen meestal aanmerkelijk, soms ook de serologische luesreacties, waarop verderop nader zal worden ingegaan.

Dat men bij een lang persisterende hypergammaglobulinaemie steeds verdacht moet zijn op een niet vermoede complicerende of intercurrent optredende ziekte, zal verderop aan de hand van enige voorbeelden worden aangetoond. Dit gold in dit onderzoek zonder uitzondering voor die gevallen, waarin na een oorspronkelijke daling van het γ -globulinegehalte bij de lues, dit op een gegeven moment weer duidelijk begon te stijgen.

De B.S. werd eveneens bij een groot aantal gevallen van lues II bepaald en tijdens het beloop van de behandeling vervolgd.

Dat een verhoogde B.S. bij de secundaire lues tot een der meest regelmatig optredende verschijnselen behoort, moge blijken uit onderstaande Tabel 15, die de gevonden waarden bij het begin der behandeling weergeeft. Hierin werd voor de mannen 10 en voor de vrouwen 12 in het eerste uur nog als normaal gerekend.

TABEL 15.

B.S. lues II										Gemiddelde waarde voor de B.S.
Aantal patienten	norm.	verh.	tot 20	20/30	30/40	40/60	60/80	80/100	> 100	
Mannen 49	8 16,3%	41 83,7%	10	10	8	4	5	3	1	32,2
Vrouwen 85	7 8,2%	78 91,8%	14	16	13	17	12	2	4	40,6
Totaal 134	15 11,2%	119 88,8%	24	26	21	21	17	5	5	37,4

Bij vrouwen werd dus niet alleen een hoger gemiddelde waarde voor de B.S. gevonden, maar ook een groter percentage der onderzochte patiënten bleek bij hen een verhoogde B.S. te hebben.

Zowel het percentage, als de gemiddelde waarden, zijn hier ook duidelijk hoger dan die, welke we bij de seropositieve lues I vonden.

Van de 7 vrouwen, wier B.S. normaal werd bevonden, was van 4 het tijdsverloop verstreken sinds de infectie bekend. In drie hiervan was het langer dan een jaar geleden. Normale waarden kwamen in deze groep dus voornamelijk voor in oudere gevallen, die mogelijk het latente stadium reeds begonnen te naderen. Daarentegen waren onder de 8 mannen met normale B.S. een aantal, welke nog slechts voor kort het secundaire stadium waren ingetreden.

Evenals dit voor de B.S. steeds geldt, is het vervolgen en in curve brengen daarvan van meer betekenis, dan het bij enkel onderzoek vaststellen van een al dan niet verhoogd zijn. Bij een aantal patiënten werd dan ook het beloop der B.S. tijdens de behandeling nagegaan.

Dit beloop vertoont een beeld, dat in het algemeen veel lijkt op dat der hypergammaglobulinaemie. Echter bestaat er, evenmin als dit bij andere ziekten werd opgemerkt, in het individuele geval een constant parallelisme tussen beide verschijnselen. Zo hadden die gevallen van lues II, waarin de hypergammaglobulinaemie maandenlang persisteerde, vaak reeds geruime tijd een normale B.S. Omgekeerd bleef de B.S. soms maandenlang verhoogd, zonder dat met de Ca.F.G.R. nog afwijkingen in het γ -globulinegehalte werden gevonden.

In onderstaande Tabel 16 wordt van een aantal patiënten met lues II, wier B.S. verhoogd werd gevonden, weergegeven, op welk moment der behandeling, voor het eerst weer een normale B.S. werd vastgesteld.

TABEL 16.

Tijdstip waarop B.S. normaal was geworden	1e kuur			2e kuur			3e kuur			4e kuur begin
	beg.	mid.	einde	beg.	mid.	einde	beg.	mid.	einde	
21 Mannen		6	6	5	2	1	1	0	0	0
46 Vrouwen		8	13	9	4	2	3	2	1	4
Totaal 67		14	19	14	6	3	4	2	1	4

Waren het bij de seropositieve lues I slechts uitzonderingen wier B.S. aan het einde der eerste kuur niet tot normale waarden waren teruggekeerd, bij

mannen met lues II kwam dit herhaaldelijk voor, bij vrouwen nog veel frequenter.

Het verschil tussen de resultaten verkregen bij beide seksen is ook hier weer aanwezig.

Hoewel uiteraard over het algemeen zeer hoge beginwaarden voor de B.S. geruimere tijd vergen om geheel te verdwijnen dan een zeer geringe verhoging, zo waren met een traagheid van het verschijnsel op zichzelf toch niet deze verschillen bij vele patiënten te verklaren. Het waren lang niet alleen de zeer hoge aanvangswaarden voor de B.S. die lang persisteerden. Ook zeer hoge waarden kunnen in betrekkelijk korte tijd normaal worden, hetgeen uit de volgende voorbeelden moge blijken.

	1e kuur			na behandelingspauze
	begin	midden	eind	
B.	115	65	18	13
J.	88	15	19	10

Het beloop van de B.S. vertoonde verder bij verschillende patiënten veelal onregelmatigheden, die meestal niet verklaard konden worden. In een aantal gevallen berustten deze echter op intercurrente ziekten.

Zoals reeds vaker werd opgemerkt is de B.S. een labiel en grillig gegeven, waarvan het beloop door zeer bijkomstige en vaak weinig betekende oorzaken uit de ingeslagen koers kan worden gebracht.

Zo bleek bij enige patiënten bijvoorbeeld het ontstaan van een paraveneus infiltraat ten gevolge van een mislukte alasphine-injectie reeds voldoende, om de B.S. voor de tijd van enige weken aanzienlijk te doen stijgen.

De grotere stabiliteit van de γ -globulinecurve, welke minder gemakkelijk uit haar evenwicht is te brengen, doet haar als gids voor het volgen van de grote lijn van het proces dan ook verkieslijker schijnen.

De *serologische luesreacties* waren bij al deze patiënten met secundaire lues maximaal of nagenoeg maximaal positief.

Tijdens de behandeling werd in overgrote meerderheid der gevallen de R. v. WASSERMANN het eerst negatief, vele patiënten behielden dan nog enige tijd een sterk tot zwak positieve R. van KAHN. Schommelingen in de sterkte dezer reacties deden zich herhaaldelijk voor.

In Tabel 17 wordt weergegeven, op welk tijdstip der behandeling de reacties negatief werden bevonden en dit ook bij een volgend onderzoek waren gebleven.

TABEL 17.

Tijdstip waarop sero- logische reacties ne- gatief waren	1e kuur		2e kuur			begin 3e kuur begin	bij begin 3e kuur nog pos.
	midd.	einde	begin	midd.	einde		
Mannen 26	2	5	13	1	0	0	5
Vrouwen 40	0	8	12	3	4	3	10
Totaal 66	2	13	25	4	4	3	15

Ook hier is het beloop bij vrouwen iets ongunstiger dan bij mannen.

Zo blijken bijvoorbeeld bij het begin der tweede kuur in totaal 20 mannen (ong. 80 %) seronegatief geworden, bij vrouwen 20 (ong. 50 %).

Op het einde der tweede kuur zijn 5 mannen nog seropositief (20 %) tegen 13 vrouwen (30 %).

Het reeds bij de seronegatieve en seropositieve lues I vermelde verschijnsel van stijging in het γ -globulinegehalte of van de bezinkingssnelheid der erythrocyten, of van beide in de loop van de eerste helft van de eerste kuur werd ook bij de bestudeerde gevallen van lues II soms opgemerkt.

Twee oorzaken konden bij nader onderzoek hiervoor worden vastgesteld, een heftige reactie van HERXHEIMER en het „erythème du neuvième jour”. Gezien het feit dat beide vaak met algemene reacties, o.a. koorts, gepaard gaan, is dit, althans zeker voor wat betreft de B.S. ook in het geheel niet verrassend.

Onderstaande gevallen geven enige voorbeelden van de invloed van een reactie van HERXHEIMER op de B.S.

	B.S. vóór 1e inj.	voor 3e	voor 5e	voor 7e	voor 14e
V.	15	44	40	36	35
B.	12	23	18	13	8
T.	16	26	6	5	5
Bo.	78	89	86	41	22

Hetzelfde geldt voor het „erythème du neuvième jour”.

	B.S. vóór 1e inj.	daags na het exantheem	voor 7e	voor 14e
L.	21	40	40	14
Le.	83	96	42	25

Op het γ -globulinegehalte is dit effect, hoewel minder frequent, nu en dan ook waarneembaar.

Patient	J.B. vóór 1e inj	Ca.F.G.R. 8, een week na R. v. Herxh.	9½
Patient	V. „ „	R.v.M.S. 3, „ „ „	7
Patient	Sp. „ „	St.F.G.R. neg. „ „ „	positief.

Twee patiënten dienen hier nog apart te worden vermeld.

Patiënt Sch. acquireerde 7 maanden, voordat het onderstaande bloedonderzoek plaats vond, een gonorrhoe, welke met 100 000 E penicilline werd behandeld.

Patiënt R. verkeerde in soortgelijke omstandigheden, alleen was hier de gonorrhoe 3 maanden geleden opgetreden en was eerst een maand na het begin met penicilline behandeld. Beide patiënten hadden geen verschijnselen van lues, behalve een positieve WaR., alleen was bij de laatste een geringe zwelling van de lieslymfklieren op te merken.

Het bloedonderzoek gaf het volgende resultaat.

	vermoedelijke ouderdom van infectie	W.a.R.	R.v.Kahn	Ca.F.G.R.	R.v.M.S.	B.S.
Sch.	7 mnd.	10/10	st.pos.	0	neg.	2
R.	3 mnd.	6/10	st.pos.	0	neg.	9

Nu is het niet strikt te bewijzen, dat inderdaad de luetische infectie hier de als vermoedelijk opgegeven ouderdom had, maar het is toch mogelijk dat wij hier met het z.g. „masking effect” van het penicilline op de syphilis te maken hebben. We kunnen ons dan voorstellen, dat de natuurlijke afweer van het organisme in deze gevallen niet tot ontplooiing is gekomen en dat dit zich manifesteert in het totaal afwezig zijn van aantoonbare vermeerdering der γ -globulinefractie. Men zou deze toestand kunnen vergelijken met die van 7 patiënten, die ik in de gelegenheid was te onderzoeken en wier anamnese voor allen min of meer gelijk was.

Deze patiënten waren n.l. onder behandeling gekomen met een vroege lues, ongeveer één tot anderhalf jaar geleden. Zij hadden zich destijds allen aan de behandeling onttrokken, nadat zij enige injecties hadden gehad of tot maximaal één kuur hadden doorgemaakt. Thans hadden allen secundair-luetische verschijnselen en op grond van de anamnese moeten zij met grote waarschijnlijkheid worden gerekend als recidiegevalLEN.

Bij geen dezer patiënten werd een Ca.F.G.R. hoger dan 3 gevonden, by 3 patiënten was de Ca.F.G.R. geheel negatief.

De R.v.M.S. was bij één patiënt positief, bij een tweede zwak positief, bij de overige negatief. De B.S. was bij slechts één patiënt iets verhoogd (13).

Het schijnt dat het organisme zich slechts éénmaal maximaal inzet tot de strijd tegen de syphilis en het is aan de patiënt en zijn medicus, deze periode ten volle te benutten.

Conclusies.

1. *Bij de secundaire lues werd hypergammaglobulinaemie met grote regelmaat aangetroffen.*

<i>Zij was aantoonbaar met de Ca.F.G.R. in bijna 100 % der gevallen</i>	
<i>met de R.v.M.S. in</i>	<i>78 % der gevallen</i>
<i>met de St.F.G.R. in</i>	<i>19 % der gevallen</i>

Het verschijnsel deed zich bij vrouwen frequenter en in sterkere mate voor dan bij mannen.

2. *Dit verhoogde γ -globulinegehalte daalde tijdens het beloop der behandeling meestal betrekkelijk snel, hoewel het veelvuldiger langer persisteerde dan bij seropositieve lues I.*

Terwijl het bij een aanzienlijk aantal der onderzochte patiënten op het einde der eerste of bij het begin der tweede kuur niet meer aantoonbaar bleek, persisteerde het soms zolang, dat het ook tijdens de derde en vierde kuur aanwezig was. Dit laatste kwam bij vrouwen meer voor dan bij mannen.

3. *De B.S. werd in 89 % der gevallen verhoogd bevonden.*

De gemiddelde waarden voor de B.S. lagen aanzienlijk hoger dan bij de seropositieve lues I. In de groep vrouwen was de B.S. frequenter verhoogd en de gemiddelde verhoging groter dan bij de mannen.

4. *Voor het beloop der B.S. geldt in het algemeen conclusie 2) voor de hypergammaglobulinaemie in haar geheel. In het individuele geval bestaat er echter geen vaste correlatie tussen het γ -globulinegehalte en het verloop der B.S.*
5. *De serologische reacties waren bij een meerderheid aan het begin der tweede kuur negatief.*

Bij de vrouwen was het beloop iets ongunstiger dan bij de groep mannen.

6. *Deze voor alle drie verschijnselen opgemerkte verschillen tussen beide seksen moeten vermoedelijk verklaard worden, uitsluitend uit de omstandigheid, dat vrouwen doorgaans later in behandeling komen dan mannen.*

Dat desondanks, volgens de literatuur, de ervaring blijkt te leren dat de syphilis bij de vrouwen gunstiger verloopt dan bij de mannen, kan in dit verband gezien, berusten op het feit, dat bij de vrouwen het natuurlijke afweerproces vaker gelegenheid krijgt tot ontwikkeling te komen.

7. *Het soms waargenomen stijgen van het γ -globulinegehalte en- of van de B.S. in de eerste helft der 1e kuur bleek veroorzaakt te worden door een heftige R. v. HERXHEIMER en soms door een erythème du neuvième jour.*
8. *Bij patiënten, waar tengevolge van een penicillinebehandeling voor gonorrhoe een „masking effect” op de syphilis werd vermoed en in recidiefgevallen na een geheel onvoldoende initiale behandeling, werd later geen noemenswaardige hypergammaglobulinaemie en geen verhoging der B.S. waargenomen.*

Tenslotte kan nog worden opgemerkt, dat de gedragingen der γ -globulinecurve bij de secundaire lues, onder de verschillende omstandigheden die werden onderzocht, best begrijpelijk zijn, indien we vasthouden aan de opvattingen, die in het vorige hoofdstuk ter verklaring van NAEGLI's schema werden beschreven.

E. LUES LATENS.

Deze groep omvat slechts 7 patiënten. Het betrof hier gedeeltelijk gevallen, waarbij min of meer toevallig positieve serologische reacties waren ontdekt, andere waren opgespoord in verband met een geconstateerde lues bij de partner. Omtrent de ouderdom der infectie waren slechts onbetrouwbare gegevens te verkrijgen.

De met de diverse reacties gevonden resultaten waren:

	Pat.Th.	Pat.Sch. 1e kuur			Pat.R.	Pat.V.
		Begin	Midden	Einde		
Ca.F.G.R.	1 ³ / ₄	1 ¹ / ₄	2 ¹ / ₄	2	neg.	neg.
St.F.G.R.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
R.v.M.S.	neg.	zw.pos.	zw.pos.	neg.	neg.	neg.
B.S.	3	24	47	38	5	11
serolog. luesreacties	zw.pos.	st.pos.	st.pos.	st.pos.	pos.	pos.

	Pat.S.	Pat.B. 1e kuur			Pat.Ve. 1e kuur		
		Begin	Midden	Einde	Begin	Midden	Einde
Ca.F.G.R.	neg.	6	1 ³ / ₄	neg.	7	6 ¹ / ₂	7
St.F.G.R.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
R.v.M.S.	neg.	st.pos.	neg.	neg.	st.pos.	zw.pos.	st.pos.
B.S.	3	27	12	14	30	33	28
serol. lues- reacties	st.pos.	st.pos.	st.pos.	st.pos.	st.pos.	neg.	zw.pos.

Deze groep is te klein en vermoedelijk te heterogeen voor het trekken van enige conclusie.

Opvallend is het slechte reageren op de behandeling van de hypergammaglobulinaemie en ook van de B.S. bij twee patiënten.

Het is waarschijnlijk dat uit de gecombineerde gegevens dezer reacties conclusies zijn te trekken omtrent de activiteit van het proces bij de lues latens.

F. LUES IN HET TERTIAIRE STADIUM.

Slechts enkele patiënten met tertiaire lues konden worden onderzocht.
De resultaten van het bloedonderzoek waren:

	Pat.Ki. crusteus-ulcereus ter- tiaire syphilide op romp en ulcus palat. molle 1e kuur		Pat.R.V. serpignieuze, uitgebreide ulceraties op lichaam 1e kuur		
	Begin	Midden	Begin	Midden	Einde
Ca.F.G.R.	6	4 $\frac{1}{2}$	6 $\frac{1}{2}$	7	4 $\frac{1}{2}$
R.v.M.S.	st.pos.	st.pos.	st.pos.	st.pos.	st.pos.
St.F.G.R.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
B.S.	59	12	87	97	65
serol. lues- reacties	st.pos.	st.pos.	st.pos.	st.pos.	st.pos.

	Pat.R. ostitis luetica van humerus	Pat.K. periostitis van de tibia	Pat.T. luetische binnen- oordoorheid
Ca.F.G.R.	2	1	neg.
	neg.		
St.F.G.R.	neg.	neg.	neg.
R.v.M.S.	neg.	neg.	neg.
B.S.	47	3	22
serolog. luesreacties	st.pos.	st.pos.	st.pos.

Het serum van deze laatste patiënte werd ook electrophoretisch onderzocht (tabel 3 blz. 46). De veranderingen in de serumeiwitverhoudingen waren in wezen niet verschillend van die, welke door vroegere onderzoekers en door mijzelf bij de secundaire lues werden gevonden.

Omtrent de beoordeling van de hier boven vermelde resultaten kunnen geheel dezelfde opmerkingen gelden als bij de lues latens.

G. LUES GECOMPLICEERD MET ANDERE AANDOENINGEN.

Hypergammaglobulinaemie is een volkomen onspecifiek verschijnsel, dat bij talloze aandoeningen met min of meer grote regelmaat optreedt.

Wanneer men dus, zoals in dit onderzoek, het γ -globulinegehalte bij patiënten, lijdende aan een bepaalde ziekte, onderzoekt en tijdens het beloop van het ziekteproces vervolgt, dan moet men er steeds rekening mede houden, dat compliceren-de ziekten het beloop der curve kunnen beïnvloeden.

Ditzelfde geldt in nog sterkere mate voor de bezinkingssnelheid der rode bloed-lichaampjes.

Bij de vroege lues bleek het verloop van beide curven, onder invloed van de therapie, zelfs zo constant in geleidelijk dalende richting, dat bij het uitblijven van deze daling of bij het voorkomen van belangrijke afwijkingen in het verdere verloop, het allereerst noodzakelijk bleek, naar oorzaken hiervoor te zoeken, die met de lues niets te maken hebben, alvorens deze onregelmatigheden met het beloop van het luetische proces in verband te brengen.

In de grote meerderheid der gevallen, waarbij de curve van de Ca.F.G.R. of van de B.S. zich niet bleek te houden aan de normen, zoals die bij de verschillende groepen van vroege lues konden worden vastgesteld, bleek de juistheid van het bovenstaande.

De lues, met de eventueel aanwezige complicerende aandoening hebben in die gevallen een cumulatief effect op bijv. γ -globulinegehalte.

Enige duidelijke voorbeelden hiervan worden vermeld.

Mej. P. Luetische infectie 2 mnd. geleden.

Twee primair affecten aan de labiae.

R. v. Wass. neg, R. v. Kahn zw. pos. Na de 2e injectie beide maximaal positief.

Begin 1e kuur. Ca.F.G.R. 8

Midden 1e " " 7

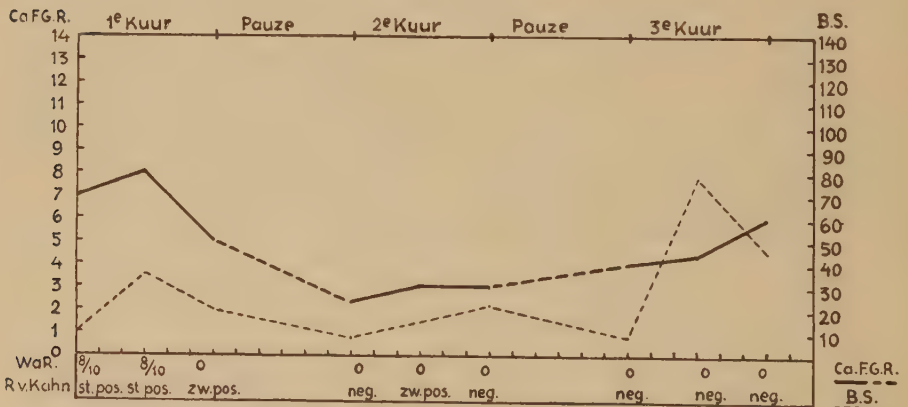
Einde 1e " " 8, serologische reacties neg.

Een zo sterke hypergammaglobulinaemie, in het stadium waarin deze patiënte verkeerde, was reeds ongewoon, bovendien vertoonde het γ -globulinegehalte onder invloed van de inmiddels ingestelde therapie geen neiging tot dalen.

Aan het einde der kuur manifesteerde zich een acute opleving van een vermoedelijk reeds langer bestaande salpingitis gonorrhoeica.

Mej. K. Lues II.

Het beloop blijkt uit onderstaande grafiek VII.



Onder invloed van een met koorts gepaard gaande R. v. HERXHEIMER stijgen bij deze patiënte in het begin de afwijkingen in de Ca.F.G.R. en de B.S. waarna de normale dalende tendens zich openbaart tijdens de voortzetting der therapie. De serologische luesreacties nemen verder hun normale beloop, terwijl in het

midden der tweede kuur zich het γ -globulinegehalte en de B.S. abnormaal gaan gedragen. Was hier reeds het vermoeden van een andere oorzaak gewettigd, nog afwijkender was de voortgezette stijging tijdens de derde kuur. Op het midden van deze kuur kreeg patiënte tevens een erythema nodosum en werd bij röntgen-onderzoek een actieve hilusklertuberculose vastgesteld.

Bij drie patiënten trad tijdens de behandeling icterus op. Zoals te verwachten was werd de B.S. hierdoor weinig beïnvloed, het γ -globulinegehalte steeg bij deze patiënten echter voor geruime tijd merkbaar.

Vier patiënten waren gravida, terwijl zij voor secundaire lues onder behandeling kwamen. Bij allen was de Ca.F.G.R. sterk positief en vertoonde geen of een vertraagde neiging tot dalen. Hetzelfde gold voor de B.S.

Conclusie:

Afwijkingen van de norm, zowel in intensiteit als in gedrag, van het γ -globulinegehalte tijdens het ziektebeloop bij lues, moeten op de eerste plaats aanleiding zijn, om naar buiten de lues gelegen oorzaken hiervoor te zoeken.

H. Slotbeschouwing over de hypergammaglobulinaemie en de bezinkingssnelheid der erythrocyten als symptomen bij de lues.

Welke is nu de waarde voor de practijk van het vaststellen van een eventuele hypergammaglobulinaemie en het vervolgen daarvan en van de bezinkingssnelheid bij de behandeling van de lijder aan syphilis.

Wanneer een patiënt met een recente syphilisinfectie zich tot de venereoloog wendt, beschikt deze over een aantal hulpmiddelen, die het hem in de grote meerderheid der gevallen gemakkelijk maken, snel tot een zekere diagnose te komen. De anamnese is vaak richtinggevend, de klinische verschijnselen zijn veelal duidelijk en direct waarneembaar, dikwijls gelukt het hem in primaire en secundaire laesies de verwekker reeds tijdens het eerste onderzoek met absolute zekerheid aan te tonen. Tenslotte zijn daar de serologische reacties, die hem, met uitzondering van de eerste periode, zelden in de steek zullen laten, en het sluitstuk voor de diagnose vormen. Menig clinicus zal de venereoloog om deze situatie benijden.

Ook de therapie stelt hem bij de vroege lues niet voor moeilijke dilemma's, aangezien hij beschikt over een aantal beproefde anti-luetica, de laatste jaren nog vermeerderd met het penicilline.

De moeilijkheden komen echter later. Onder adaequate therapie plegen de verschijnselen, die hem bij het stellen der diagnose zozeer te hulp kwamen, snel te verdwijnen. Voor de spirochaeten in de uitwendige laesies is dit een kwestie van uren, voor de klinische verschijnselen van huid en slijmvliezen een kwestie van weken en reeds spoedig ziet hij zich geplaatst tegenover een patiënt, die ogenschijnlijk gezond en genezen is. Er zijn dan slechts zeer weinig criteria overgebleven, die het mogelijk maken de werkelijke toestand van de patiënt te beoordelen en waarnaar men zijn verder therapeutisch handelen kan richten, terwijl de ervaring maar al te zeer geleerd heeft, hoe gevaarlijk het is, zich door dit indrukwekkende beginsucces te laten verblinden.

Was dus in vergelijking met andere klinici, de venereoloog bij de syphilis in den beginne in het voordeel, deze voorsprong is spoedig prijsgegeven en de vraag doet zich voor: Op welk kompas nu verder varen?

Op de eerste plaats zijn daar de serologische reacties.

Worden deze *blijvend* negatief, dan lijkt het niet gevaarlijk hieruit tot algehele

biologische genezing te besluiten. Waar dit echter niet het geval is wordt het moeilijker.

Evenals er nog steeds strijd is over het ware mechanisme dezer reacties, is er ook verschil van mening over de waarde die wij dan voor het bepalen van onze therapeutische gedragslijn en voor de prognose aan de serologische reacties mogen toekennen.

Men verkeert dus min of meer in de omstandigheden van de navigator, die zijn koers moet bepalen door middel van een instrument, waarvan hij de betekenis slechts ten dele kent.

Bij vrijwel geen enkele ziekte is het gebruikelijk, zich door een biologisch-diagnostische reactie in zo sterke mate te laten leiden als bij de syphilis (verg. R. v. WIDAL, R. v. PIRQUET, R. v. FREI enz.).

Zo komt het, dat de syphilisbehandeling tenslotte in sterke mate beheerst wordt door behandelingsschema's, die weliswaar gegrondvest zijn op grote ervaring en een aantal statistieken, maar die de onmiskenbare nadelen van elk schema bezitten.

Het onderzoek naar de serumewitverhoudingen en het beloop daarvan bij de lues, werd door mij dan ook gedaan met de nevedgedachte, of het niet mogelijk zou blijken, daaruit gegevens te putten, die het mogelijk zouden maken, de beoordeling en behandeling van de luespatiënt in grotere mate te individualiseren.

Welke praktische conclusies mogen we nu uit de verkregen gegevens trekken?

Voor de diagnose en differentiële diagnose is de betekenis van het verschijnsel hypergammaglobulinaemie bij de lues zeer gering. Niet alleen, omdat het verschijnsel als zodanig uiteraard niet specifiek is, maar meer nog omdat de mate van γ -globulinevermeerdering van een orde is gebleken, zoals we die ook bij vele andere aandoeningen zullen kunnen tegenkomen.

Enige waarde kan aan het verschijnsel worden toegekend voor de activiteitsdiagnose in die gevallen, waarin deze door een gebrekkige anamnese en afwezigheid van klinische verschijnselen twijfelachtig is. Het waargenomen ontbreken van γ -globulinevermeerdering in een aantal zeker actieve gevallen maakt echter, dat alleen aan positieve bevindingen betekenis mag worden gehecht.

Het vastgestelde feit, dat grote individuele verschillen aanwezig zijn in het tempo, waarin onder adaequate therapie het γ -globulinegehalte tot de norm terugkeert, zal zeker zijn betekenis hebben. Om echter deze betekenis met zekerheid te leren kennen zou een groter aantal gevallen en voor alles een jarenlange observatie-termijn noodzakelijk zijn, zonder welke elke conclusie voor de practijk in deze ten dele speculatief blijft. Het uiteindelijke lot van de syphilispatiënt kan immers eerst na het verstrijken van vele jaren beoordeeld worden.

Het bovenstaande kan eveneens gelden voor de individuele verschillen, die in het beloop van de bezinkingssnelheid der rode bloedlichaampjes werden waargenomen.

Is dus, naar het zich laat aanzien, het directe praktische nut van het onderzoeken der serumewitverhoudingen bij de lues vrij gering, het verschaft ons wel de mogelijkheid ons inzicht in het ziekteproces en het verloop daarvan te verdiepen, hetgeen tenslotte toch de behandeling van de patiënt, zij het indirect, ten goede zal komen.

Treffen wij bij een aan vroege syphilis lijdende patiënt, bij ons onderzoek een duidelijke hypergammaglobulinaemie aan, dan zal naar mijn mening daarvan de interpretatie moeten zijn, dat wij ons geplaatst zien tegenover een organisme, dat reeds zijn afweerkrachten gemobiliseerd en in de strijd geworpen heeft en

dat, wanneer wij ons therapeutisch arsenaal in zijn dienst stellen, wij ons verzekerd weten van een krachtige bondgenoot.

Zo zullen we dus in het vinden van een sterke hypergammaglobulinaemie bij de luespatiënt een gunstig verschijnsel mogen zien.

Geheel anders wordt echter onze instelling tijdens de behandeling. Dan zal het dalen van het γ -globulinegehalte en vooral het tempo waarin dit geschiedt een maatstaf zijn voor het succes der ingestelde therapie en zullen we in een snel en regelmatig terugkeren van de curve tot de norm een gunstig verschijnsel moeten zien.

Wanneer de hypergammaglobulinaemie dan zeer hardnekkig blijkt en zeker wanneer dit samengaat met een wel snel (tijdelijk?) negatief worden van de serologische reacties dan moeten wij vermoedelijk deze situatie als ongunstig bestempelen,*) tenzij we voor deze γ -globulinevermeerdering andere oorzaken kunnen aanwijzen.

*) Dit zal in het volgende hoofdstuk nader worden verklaard.

HOOFDSTUK XVI

OVER HET WEZEN DER SEROLOGISCHE LUESREACTIES EN HET AL DAN NIET WAARSCHIJNLIJK ZIJN VAN EEN VERBAND TUSSEN EEN POSITIEVE UITSLAG DEZER REACTIES EN γ -GLOBULINE- VERMEERDERING

In de literatuur valt het steeds op en het is begrijpelijk, dat elke onderzoeker, die een bepaald bij lues voorkomend verschijnsel onderzocht en tijdens ziekteverloop en therapie vervolgde, steeds geneigd was, zulk een verschijnsel ook op zijn verband of eventuele paralleliteit met de serologische reacties te onderzoeken. Voor zover zulks in het verleden, bijvoorbeeld voor wat betreft de bezinkings-snelheid der rode bloedlichaampjes, de formogelreactie enz. is geschied, kwam men meestal tot negatieve resultaten.

Wij willen thans, voor het verschijnsel hypergammaglobulinaemie hetzelfde doen, en stellen ons dan allereerst de vraag: Is enig verband tussen de uitslag der serologische luesreacties en het γ -globulinegehalte van het serum op theoretische gronden waarschijnlijk?

Er zijn nu inderdaad feiten, die enige correlatie zeker aannemelijk maken. De meeste onderzoekers waren het er namelijk reeds lang over eens, dat de stoffen, die in het serum van de luespatiënt voorkomen en die de directe oorzaak zijn van het positief worden der serologische reacties, met de serumeiwitten ten nauwste verband houden.

Zo oud als de serologische reacties zijn, heeft men getracht uit te maken aan welke eiwitfractie de „reaginen” gebonden zijn.

Reeds in 1907 publiceerden LANDSTEINER en MÜLLER hierover onderzoekingen. Het is duidelijk dat de oplossing dezer kwestie ten nauwste verband houdt met een juiste fractioneringstechniek. Waar deze gebrekkig of foutief is, waar men dus de eiwitfracties niet zuiver van elkaar heeft gescheiden, zijn uiteraard de daarop gebaseerde conclusies bij een dergelijk onderzoek eveneens ten dele of geheel onjuist.

Om deze reden zijn dan ook de gegevens, verkregen in vroeger jaren, herhaaldelijk met elkaar in tegenspraak.

Naarmate nu de techniek van het isoleren der eiwitfracties betrouwbaarder werd, won steeds meer de mening veld, dat de globulinefractie en nog later, dat de euglobulinefractie de draagster der „lues-reaginen” was.

KAPSENBERG (1921, 1924) is een van degenen geweest, die hierover uitgebreide onderzoekingen hebben gedaan. Hij maakte onder meer gebruik van halfver-zadiging met ammoniumsulfaat om het albumine en het globuline te scheiden. Hij toonde aan, dat de globulinefractie, onderzocht op de reactie van WASSER-MANN, resultaten gaf, die zowel kwalitatief als quantitatief met die van het volledige serum overeenkwamen. De albuminefractie reageerde steeds geheel negatief.

In 1923 vond STERN, met soortgelijke techniek, dat het met name de „euglobulinefractie” was, die de luesreaginen herbergde.

In 1934 kwamen BENDIEN en SNAPPER door middel van scheiding met ultrafiltratie tot gelijklopende conclusies, al meenden zij uit hun proeven te moeten opmaken, dat slechts een deel der euglobulinefractie de draagster der reagenten was.

Ook voor de oplossing van deze kwestie is de electrophoresetechniek van TISELIUS weer bij uitstek geschikt, omdat zij in staat is de verschillende eiwitfracties scherp te scheiden, zonder dat deze fijne structuren tevoren een ruwe chemische bewerking ondergaan.

Men kan met de electrophorese namelijk niet alleen een diagram verkrijgen, waaruit men de procentuele hoeveelheid de verschillende fracties kan berekenen, maar de verschillende fracties kunnen ook in zuivere toestand worden geïsoleerd, waarna men met deze fractie de serologische reacties kan uitvoeren.

Dit nu is o.a. gedaan door WESTERMANN (1945). Zijn onderzoek wees uit, dat bij sera, die positieve luesreacties vertoonden, deze reacties uitgevoerd met de zuivere γ -globulinefractie eveneens positief waren, met de andere fracties of mengsels daarvan waren de reacties negatief, mits er maar geen γ -globulinen meer in aanwezig waren.

WESTERMANN's conclusie is dan ook: De γ -globulinefractie is verantwoordelijk voor de serologische luesreacties, de albumine-, α - en β -globulinefracties zijn voor deze reacties niet essentieel.

Hetzelfde vond WESTERMANN ook voor de a-specifieke positieve luesreacties.

In een soortgelijk onderzoek stelde COOPER (1945) eveneens vast, dat de reagenten der serologische reacties aan de γ -globulinen gebonden waren.

Het is duidelijk, dat hoewel hiermede het probleem der serologische luesreacties en dat van het γ -globulinegehalte van luetisch serum dichter bij elkaar zijn gekomen, deze feiten nog allerminst inhouden, dat er nu ook een paralleliteit zou moeten bestaan tussen de uitslag en de sterkte van de WASSERMANN en KAHN reactie en de *quantiteit* van het γ -globuline in het serum.

Om na te gaan, of dit waarschijnlijk is te achten, moeten we het wezen der serologische reacties ontleden, om de ware aard van deze reacties en van de daarbij opererende „reagenten” nader vast te stellen.

We kunnen dan de eventuele verwantschap tussen bijvoorbeeld de reactie van KAHN en een reactie op het γ -globulinegehalte bezien en eventuele principiële verschillen onderstrepen, om op grond daarvan uit te maken in hoeverre we correlatie mogen verwachten.

Daarna zullen we deze verwachtingen toetsen aan de uitkomsten verkregen bij het onderhavige onderzoek.

HET WEZEN DER SEROLOGISCHE LUESREACTIES

Voor de reactie van WASSERMANN, zoals die oorspronkelijk door hare ontwerpers, VON WASSERMANN, NEISSER en BRUCK (1906) als toepassing van de reactie van BORDET en GENGOU was opgezet, gebruikte men als antigeen het waterige extract van luetische organen. Men kwam hiertoe, omdat men destijds reinculturen van *Tr. Pallida* niet kende. Als surrogaat hiervoor nam men een extract uit de lever van een luetische foetus, die enorme hoeveelheden spirochaeten bevat. In deze extracten veronderstelde men het spirochaeteneiwit als het wezenlijke antigeen en in het bloed van de luespatiënt nam men tegen spirochaeten-eiwit specifiek gerichte antilichamen aan. Naar de toenmalige stand der wetenschap was er dus geen probleem, het was een zuivere antigeen-antistof reactie, een

„spezifische Immunitätsreaktion” (WASSERMANN). Deze opvatting echter scheen reeds spoedig onhoudbaar, toen bleek dat men in plaats van de bovengenoemde extracten uit luetische organen, evengoed of zelfs beter, alcoholische extracten van allerlei lipidrijke normale organen bijv. het hart, zowel van mensen als van dieren kon gebruiken. (LANDSTEINER, LEVADITI, WEIL en BRAUN) (1907, 1908).

In wezen bleek men dus te werken met een colloïdale lipoidoplossing als „antigeen” en sindsdien was de theoretische grondslag van de serologische luesreacties onzeker, wat niet belette, dat zij empirisch tot steeds grotere volmaaktheid werden opgevoerd.

Geleidelijk ontwikkelden zich uit de oorspronkelijke reactie modificaties en later naast deze complementbindingsreacties ook de directe vlokkingreacties. (SACHS-GEORGI, KAHN, enz.).

Principieel zijn deze reacties echter niet van elkaar verschillend.

Van colloïd-chemisch standpunt bezien is bij alle het proces als volgt:

Door serum of liquor, in wezen dus de colloïdale oplossing van serum-(liquor-) eiwitten samen te brengen met een zeer labiel ingestelde colloïdale oplossing, van de in alcohol oplosbare, in aether onoplosbare lipoiden van de runderhartspier, verkrijgt men al of niet een uitvlokking. Deze optredende vlokken kunnen macroscopisch waarneembaar zijn (Reactie van KAHN enz.) of subvisibel zijn (Reactie van WASSERMANN). Bij het ontstaan van deze vlokken treedt complementbinding op. Deze complementbinding, die men zich vroeger als een tot specifieke processen beperkt phenomeen voorstelde, bleek later slechts een bijkomstig verschijnsel, dat zich in het algemeen o.a. kan voordoen bij uitvlokkingen van zichtbaar of onzichtbaar formaat, bij een samentreffen van twee colloïden.

Bij alle syphilis reacties worden dus vlokken gevormd, die bij hun ontstaan complement absorberen, het hangt slechts van de fijnere verschillen in proefopstelling af, of dit zich zal manifesteren in een eerste stadium van zichtbare vlokking (o.a. Meinicke Trübungsreaktion), in vlokking in engere zin (reactie van KAHN) of in een eindstadium van vlokking (Müllersche Ballungsreaktion), of tenslotte in de vorming van subvisibele vlokken (reactie van WASSERMANN), waarbij men zich, bij deze laatste reactie, dan van het phenomeen der complementbinding bedient, om de plaatsgehad hebbende „vlokking” aan te tonen.

Nadat nu door de bovengenoemde vervanging van de extracten uit luetische organen door extracten uit normale organen het oorspronkelijke theoretische fundament der serologische luesreacties zeer wankel was geworden, heeft zich een tot op heden nog niet volkomen beslechte strijd ontwikkeld, omtrent de ware aard der reacties.

In de literatuur zijn hierover voornamelijk drie principieel verschillende opvattingen te onderscheiden.

- I. *geen immuniteitsreactie, maar een zuivere colloïdreactie.*
De „reaginen” zijn voor lues vrijwel specifieke eiwitten of eiwitverhoudingen. (LANGE).
- II. *wel immuniteitsreactie, van het type lipoid—antilichamen tegen lipoiden.*
De „reaginen” zijn tegen eigen-weefsel-lipoiden specifieke antistoffen. (SACHS, KLOPSTOCK, WEIL).
- III. *wel immuniteitsreactie, van het type lipoid—antistoffen tegen spirochaeten.*
De „reaginen” zijn tegen spirochaeteneiwit specifieke antilichamen, die toevallig ook met het antigeen, bestaande uit orgaanlipoiden reageren. (EAGLE, HOGAN).

Laten we deze verschillende theorieën nader onder ogen zien.

I.

Een voorbeeld van een *zuivere* colloïd-reactie is de goudsol-reactie van LANGE op liquor; het betreft hier niets anders dan een wederzijdse uitvlokking van twee colloïdale systemen, onder passende omstandigheden tesamen gebracht. Het goud neemt niet in zijn chemische eigenschap als goud aan deze reactie deel, maar uitsluitend en alleen in zijn physische eigenschap als colloïdale suspensie. Niet de intrinsieke factor „goud”, maar de colloïdeigenschappen der suspensie zoals stabiliteit en deeltjesgrootte zijn beslissend voor de afloop der reactie, indien zij met de colloïdale suspensie der liquorglobulinen wordt samengebracht. Hieruit volgt, dat men het goud door andere stoffen moet kunnen vervangen, indien men slechts een colloïdaal systeem gebruikt met adaequate colloïdeigenschappen en dit is ook inderdaad het geval (zilverzolreactie, mastixreactie, schellakreactie).

Lange nu stelt de Wassermann-reactie, de reactie van KAHN enz. principieel op één lijn met bovengenoemde soort reacties, ziet ook hierin zuivere colloïdreacties met een wederzijdse uitvlokking van twee colloïdale systemen, in casu lipoiden en „luesglobulinen”. In de luesreaginen ziet hij geen immuunlichamen maar een eiwitcomponent, met een voor lues min of meer kenmerkende labiliteit („lues-eiweis”), die door bepaalde colloïdale reagentia als lipoidemulsies en goudsol aantoonbaar is.

In de bij de serologische reacties gebruikte lipoïdsuspensie ziet hij niet het lipoid op zich zelf, als het belangrijkste element, maar het colloïdale systeem met bepaalde eigenschappen.

Het exacte bewijs voor zijn opvatting zegt LANGE (1935) niet te kunnen leveren. Zeker spelen bij immuniteitsreacties ook colloïdchemische processen een rol. Het feit alleen, dat bij immuniteitsreacties colloïdchemische processen een rol spelen, stempelt hen, naar hijzelf opmerkt daarom echter nog niet tot *zuivere* colloïdreacties. Bij immuniteitsreacties speelt zich namelijk als eerste phase de antigeen-antistof binding af. Daardoor ontstaat een nieuw complex, met gewijzigde colloïdale eigenschappen en komt de tweede phase der reactie in gang, welke een colloïdchemisch phenomeen is, dat de plaats gehad hebbende antigeen-antistof binding waarneembaar maakt.

LANGE noemt dit de „Kolloid-tönung” der immuniteitsreacties en onderscheidt dit terecht van de *zuivere* colloïdreacties.

Als steun voor zijn opvatting van de serologische luesreacties als *zuivere* colloïdreacties, zonder een antigeen-antistof proces, wijst LANGE o.a. op de verregaande overeenkomst met zijn goud-solreactie en op de onderzoeken van WEISBACH (1925). Deze vond de lues-globulinen gemakkelijker uitvlokbaar dan die uit normaal bloed, hij vond ook de luesreaginen tot de euglobulinefractie beperkt en meende ook te hebben aangetoond, dat de hoeveelheid euglobulinen in luetisch bloed met de sterkte van de reactie van WASSERMANN parallel gaat. Volgens WEISBACH zouden de serologische luesreacties: „nur der Grad der Labilisierung der Serum-globulinen anzeigen” „Ein Labilisierung bestimmten Grades kann als für Syphilis charakteristisch angesehen werden”.

Consequent met zijn opvattingen meent LANGE, dat deze voor de toekomst leiden moeten „zu einer chemischen Analyse des Lueseiweiss, d.h. eine Methode die sich mit einer auf Komplementbindung beruhenden Immunitätsreaktion in keiner Weise mehr vergleichen lässt. Die Syphilisdiagnose mittels Waage oder quantitativ-chemischer Analyse ist das Endziel dieser Art von Bestrebungen, die als durchaus aussichtsreich angesehen werden dürfen, so sehr auch vom Stand-

punkte der reinen Serologie betrachtet, diese Anschauungen vorläufig noch befremden mögen" (1935).

Het is duidelijk, dat indien deze opvatting van LANGE, WEISBACH e.a. juist zou zijn en de serologische reactie een soort van verfijnde labiliteitsreacties zouden zijn, we met een reactie op de γ -globulinen deze wel heel dicht in de buurt zouden komen. Er zij hier immers aan herinnerd, dat juist hun grote labiliteit een der kenmerkende eigenschappen van de γ -globulinen is, welke voortvloeit uit het feit, dat zij van alle overige eiwitten het zwakst gehydrateerd zijn en tevens de geringste lading hebben.

Een principieel verschil tussen de serologische reacties en reacties op het γ -globulinegehalte zou dan niet aanwezig zijn en de correlatie tussen de met beide reacties verkregen resultaten vermoedelijk zeer groot, aangezien beide een labilisering der serumeiwitten zouden aantonen.

Een zeer moeilijk te begrijpen punt zou dan echter de grote specificiteit der serologische luesreacties zijn.

Voor de meerderheid der serologen gelden dan ook tegenwoordig wel anderer opvattingen.

II.

Het zijn vooral de onderzoeken van LANDSTEINER, SIMMS, SACHS, KLOPSTOCK en WEIL geweest, die de serologische luesreacties hebben terug trachten te brengen op hun oorspronkelijke immunologische basis van antigeen-antistof reacties, echter met dit verschil, dat waar WASSERMANN en zijn medewerkers meenden te doen te hebben met: spirochaeteneiwit-antigeen — antistoffen tegen spirochaeteneiwit, SACHS e.a. het zien als: lipoiden als antigeen — antistoffen tegen lipoiden.

De weerstand, die ondervonden werd om de serologische luesreacties op deze basis weer in de rij der immuniteitsreacties terug te brengen, vond zijn oorzaak in het feit, dat men er niet in slaagde om ware antigeen eigenschappen van de voor de reacties gebruikte lipoiden te demonstreren. Inspuiting van dieren met de orgaan-lipoiden bleek geen aanleiding te geven tot antistofvorming en het serum dezer dieren verkreeg dus niet het vermogen met deze lipoiden te reageren, zoals bijvoorbeeld het serum van luetisch dier of mens.

Over het antigeenkarakter van bepaalde stoffen, zoals o.a. lipoiden kwamen echter allengs nieuwe dingen aan het licht, die deze moeilijkheden schijnen te liquideren.

Wanneer we onder antigenen verstaan die stoffen, die in het organisme gebracht, aanleiding geven tot formatie van antistof, en die in staat zijn zowel in vitro als in het organisme, met deze antistoffen te reageren, dan bleek het dat we moeten onderscheiden:

1. Vol-antigenen, die aan deze definitie ten volle beantwoorden, en
2. Half-antigenen (SACHS) of haptenen (LANDSTEINER 1921) met slechts beperkte antigeenfunctie.

In de reageerbuis vertonen deze haptenen alle eigenschappen van een antigeen en gaan zij alle als typisch aangeziene reacties met het antilichaam aan. Ingespoten bij het proefdier missen zij antigeniteit en verwekken zij dus geen antilichamen.

LANDSTEINER en SIMMS (1923) hebben toen als eerste aangetoond, dat men het in alcoholische extracten uit heterogenetische organen en weefsels overgaande hapt(en)lipoid(en) tot vol-antigeen kon maken, *door het gemengd met soortvreemd eiwit bij konijnen in te spuiten*. Deze activering van hun antigeenfunctie door combinatie met eiwit-antigeen bleek met de meest verschillende soortvreemde eiwitten van dierlijke en bacteriële herkomst mogelijk. Door SACHS,

KLOPSTOCK en WEIL (1925) werd toen het experiment uitgevoerd om met soorteigen alcoholische orgaanextracten, in vereniging met soortvreemde eiwit-antigenen, antilichamen te verwekken: Alcoholische extracten van *konijnen*-organen, gemengd met varkensserum ingespoten bij *konijnen* gaf bloedveranderingen, die serologisch geheel met die van de luetische mens overeenkwamen. Deze konijnen vertoonden positieve serologische luesreacties.

Deze proeven deden SACHS e.a. besluiten: de serologische luesreacties zijn immuniteitsreacties, bij deze reacties worden antistoffen tegen lipoiden aangetoond, *de luesreaginen zijn antistoffen tegen (eigenweefsel-) lipoiden*.

De vraag dringt zich dan op: Waarom zijn deze reacties nu vrijwel specifiek voor lues? Waarom worden er bij lues lipoid-antistoffen in het bloed gevormd?

Hiervoor is een hypothese. Syphilis zou leiden tot een eigenaardige vorm van orgaandestructie, waardoor eigenweefsel-lipoiden zouden vrij komen.

Het spirochaeten-eiwit zou nu, dienst doende als soortvreemd eiwitantigeen deze half-antigenen tot vol-antigenen activeren. De luesreaginen zouden dus antistoffen tegen deze lichaams-eigen lipoiden zijn. (WEIL, BRAUN, SACHS, KLOPSTOCK) en deze lipoiden spelen hier dus de rol van „auto-endogene antigenen”.

Deze eigenaardige vorm van orgaandestructie, waarbij weefsellipoiden zouden vrij komen, is inderdaad zuiver hypothetisch en waarom, zo vragen EAGLE en HOGAN (1940) zich af, zouden alleen maar de spirochaetenproteïnen het weefsel-lipoid-hapten tot vol-antigenen activeren en zo de antistofproductie gaande maken, terwijl bij andere ziekten, met een zelfde mate van weefseldestructie en waar andere bacteriële proteïnen als activator aanwezig zijn, de reactie van WASSERMANN en soortgelijke reacties negatief blijven.

De nieuwere opvatting gaat dan ook in een andere richting.

III.

In de loop der jaren was men er in geslaagd spirochaeten in rein-cultuur te kweken en verschillende stammen bestaan hiervan. Een strijd-vraag is, in hoeverre deze echter identiek zijn met de echte luesverwekkende *Tr. Pallidum*. Zeker is dat de cultuurspirochaeten morphologische verschillen vertonen en dat zij niet pathogeen bleken; aan de andere kant vertonen zij immunologisch zeer vergaande overeenkomst met de „echte” *Tr. Pallidum*.

Aan GAEHTGENS (1929) gelukte het met de z.g. Reiterstam als antigeen de WASSERMANN reactie uit te voeren. Zowel sera van de luetische mens als die van luetische konijnen vertoonden, met een met phenol behandelde suspensie van deze spirochaeten, complementbinding en bovendien agglutineerden deze sera de Reiter-spirochaeten in veel grotere verdunning dan normale sera. Bovendien konden andere onderzoekers door proefdieren in te spuiten met cultuurspirochaeten, antilichamen tegen deze doen ontstaan waarbij tevens de WASSERMANN reactie met orgaanextracten bij deze proefdieren positief werd. Door GAEHTGENS reactie is het wel bewezen, dat in syphilitisch serum ook werkelijke specifiek tegen spirochaeten gerichte antilichamen voorkomen. De vraag bleef echter of deze spirochaet-antilichamen identiek waren met die stoffen, die in de Wassermann-reactie met de orgaanlipoiden reageerden, de z.g. Wassermann-reaginen dus.

GAEHTGENS e.a. meenden van niet, op de volgende gronden:

Behandelde hij luetisch serum met een overmaat van cultuur-spirochaeten-antigeen, dan absorbeerde dit alleen de spirochaeten-antistoffen en de aldus behandelde sera waren daarna negatief met het pallida-antigeen, maar waren nog wel instaat te reageren met het orgaanlipoid-antigeen. Behandelde hij de sera daarentegen met een overmaat van orgaanlipoid-extract, dan bleken de Was-

sermann reaginen eruit verdwenen, de reactie met spirochaeten-antigeen bleef echter positief.

Hieruit concludeerde hij, dat in luesserum twee gescheiden stoffen voorkomen,

1. antilichamen tegen Tr. Pallidum, die ook reageren met de immunologisch zeer nauw verwante cultuurspirochaeten;
2. een hiermede niet verwante, niet zo specifieke stof, het Wassermann-reagine, dat reageert met de orgaanlipoiden.

EAGLE (1933, 1937, 1940) meent daarentegen te hebben aangetoond, dat de reaginen in luetisch bloed, die verantwoordelijk zijn voor de positieve serologische lues-reacties wel degelijk *identiek* zijn met antilichamen tegen spirochaeten. Zijn opvatting is gebaseerd op de volgende experimenten:

- a. allereerst bevestigde hij het eerste gedeelte van de proeven van GAEHTGENS. Een suspensie van Reiter-spirochaeten met menselijk luesserum gaf complement binding, met normaal mensenserum geen complementbinding. Luetisch serum agglutineerde de Reiter-spirochaeten in veel grotere verdunning dan normaalserum.
- b. het door verschillende onderzoekers gevonden verschil in thermolabiliteit tussen Wassermann-reaginen en spirochaeten-antilichamen bleek niet te bestaan.
- c. absorbeerde hij, naar analogie van bovenomschreven experimenten van GAEHTGENS met overmaat van runderhart-lipoid, dan bleek het filtraat inderdaad Wassermann-negatief, *echter trad nog wel complementbinding en agglutinatie op met spirochaeten-suspensie, terwijl de titer van beide gelijk was aan die van het originele serum.*
Absorbeerde hij met spirochaeten-suspensie, dan bleek het filtraat *niet alleen geen complementbinding en agglutinatie meer te vertonen met spirochaetensuspensie, maar in tegenstelling met de vondsten van GAEHTGENS ook Wassermann-negatief te zijn geworden.*
- d. konijnen, geïmmuniseerd tegen runderhart-lipoid vormden tegen cultuurspirochaeten gerichte antilichamen, immers de titer van hun agglutinenen en complementbindende antistoffen tegen de Reiter-spirochaeten bleek veel hoger dan die van normaal konijnenloed. *) Immunisatie van konijnen met orgaanlipoiden gaf dus een positieve pallidareactie.

EAGLE concludeert uit een en ander, dat bepaalde lipoiden uit zoogdierorganen substanties bevatten, wier antigeen karakter immunologisch verwant is met een deel der antigenen van de spirochaeta pallida. Schematisch kan men zich dus de situatie, zoals EAGLE haar zich voor de serologische luesreacties voorstelt als volgt in beeld brengen:

De antigenen van de spir. pall. bestaan
uit de factoren A.B.C.D.E.F.

In luetisch serum komen dan de volgende antistoffen voor a.b.c.d.e.f.

De antigenen der Reiter-spirochaeten
bestaan uit de factoren A.B.C.D.E.

De orgaanlipoiden herbergen de volgende antigenen A.B.C.

*) Serum van normale konijnen geeft ook zwakke agglutinatie en complementbinding met de cultuurspirochaeten.

De antigenen der leprabacillen kan
men voorstellen als te bestaan uit A.B. G.H.

Die van de malariaverwekker uit A. J.K.

Met dit schema kan men de uitkomsten der absorptieproeven van EAGLE verklaren, terwijl het tevens aannemelijk maakt, waarom antilichamen tegen spirochaeten, die in luetisch bloed circuleren, in onze gebruikelijke serologische reacties met de orgaanlipoiden reageren.

Het is dus wel zeer waarschijnlijk, dat de „luesreaginen”, die wij met de gebruikelijke reactie van WASSERMANN, de reactie van KAHN e.a. aantonen, inderdaad tegen de Spirochaeta pallidum gerichte antistoffen zijn.

Het lijkt mij dan ook het veiligste, om bij de beantwoording van de in de aanvang van dit hoofdstuk gestelde vraag, in hoeverre correlatie te verwachten is tussen de serologische luesreacties en de grootte der γ -globulinefractie, ons op het standpunt te stellen, dat de reacties van WASSERMANN, KAHN e.a. inderdaad immuniteitsreacties zijn.

Dit maakt trouwens ook hun vrij grote specificiteit beter verklaarbaar.

De γ -globulinevermeerdering bij de luespatiënt stellen we ons nu voor als te bestaan uit:

1. tegen spirochaeten of zijn producten gerichte antistoffen.

Dit zijn dus de reaginen der serologische reacties volgens de theorie van EAGLE e.a.

2. mogelijk auto-lipoid-antistoffen, wat dus antistoffen zijn tegen „auto-endogene antigenen”.

Dit zouden dan de reaginen der serologische reacties zijn volgens hen, die de theorie van SACHS e.a. willen blijven aanhangen.

3. antistoffen tegen allerlei andere „auto-endogene antigenen”,
4. antistoffen tegen verwekkers van vroeger doorstane ziekten. (anamnestische reactie).

Slechts een deel der γ -globulinefractie zal dan een rol spelen in de serologische reacties en aangezien we in een bepaald geval niet weten, hoe de verhouding in grootte der componenten in bovenstaand schema is en deze bovendien van geval tot geval waarschijnlijk zal kunnen verschillen, is een absolute correlatie tussen de mate van γ -globulinevermeerdering en de uitslag der serologische reacties niet waarschijnlijk.

En ook al zouden we willen aannemen, dat in de ongecompliceerde vroege lues de onder 1. genoemde antistoffen verre de meerderheid vormen, dan nog zou volgens de opvattingen van NAEGELI, KAHN e.a. niet hun absolute hoeveelheid, maar die in verhouding tot het circulerende antigen, voor de serologische reacties van belang zijn, immers alleen het niet gebonden, vrij circulerende antistof-over-schot zou reageren.

Op grond van theoretische overwegingen lijkt mij dan ook de volgende conclusie gerechtvaardigd:

Absoluut parallelisme tussen het verloop der calcium-formolgel reactie en gegevens verkregen met de reactie van MANCKE-SOMMER enerzijds, en het beloop der serologische reacties anderzijds, is bij de luespatiënt niet te verwachten. Enige verwantschap tussen beide groepen van reacties is niet te miskennen en daarom is enig verband tussen de uitkomsten mogelijk.

HOOFDSTUK XVII

RESULTATEN VAN EIGEN ONDERZOEK OMTRENT HET AL DAN NIET GEBONDEN ZIJN VAN POSITIEVE SEROLOGISCHE REACTIES AAN HYPERGAMMAGLOBULINAEMIE

Bij de luespatiënten, die in dit onderzoek werden bestudeerd, werden bij het begin, op het midden en bij het einde van elke kuur, naast de bezinkingssnelheid der erythrocyten, de reactie van MANCKE-SOMMER en de Calcium-formolgelreactie, steeds de serologische reacties van WASSERMANN en KAHN in het laboratorium van de Afd. Huidziekten van het Binnengasthuis verricht. Nagegaan werd, in hoeverre er verband tussen γ -globulinevermeerdering van het luetische bloed en de serologische-reacties bestond.

Zoals reeds werd opgemerkt was hypergammaglobulinaemie slechts zeer zelden en in zeer geringe mate aantoonbaar in het seronegatieve primaire stadium. Ook in de eerste weken, na het positief worden van de serologische reacties, was nog in ongeveer 50 % der gevallen de Ca.F.G.R. negatief, maar in deze periode begon het oplopen van het γ -globulinegehalte zich toch steeds meer in de gebruikte reacties te demonstreren. Dat bij een aantal der seropositieve lues I gevallen geen hypergammaglobulinaemie werd gevonden, zegt nog niets over de correlatie, die wij hier willen onderzoeken. Dit kan immers aan een grotere gevoeligheid der serologische reacties liggen. Deze seropositieve patiënten, die nog geen hypergammaglobulinaemie vertoonden, werden bijna zonder uitzondering reeds tijdens de eerste kuur weer seronegatief.

Indien eenmaal γ -globulinevermeerdering aantoonbaar was, kon in het verdere beloop der ziekte worden nagegaan hoe het weer verdwijnen van dit verschijnsel zich verhield t.o.v. het weer negatief worden der serologische reacties.

Voor de seropositieve lues I gold in dit materiaal, dat de serologische reacties veelal aan het einde der eerste kuur weer negatief waren, enkelen hadden na de behandelingspauze van 6 weken nog een positieve reactie van KAHN, een positieve reactie van WASSERMANN werd op dit tijdstip reeds niet meer waargenomen.

Op het midden der tweede kuur waren al deze patiënten serologisch negatief. In ongeveer de helft dezer gevallen was de hypergammaglobulinaemie eerder verdwenen dan de positieve reacties, in de andere helft overleefde de hypergammaglobulinaemie de serologische reacties, zij het in geringe sterkte en meestal slechts korte tijd.

Gezien de resultaten bij de lues I zou men dan ook kunnen veronderstellen dat tussen de hypergammaglobulinaemie en de uitslag der serologische reacties een zeer nauwe correlatie bestaat, de verdere resultaten zullen echter duidelijk maken, dat dit vermoedelijk meer schijn dan werkelijkheid is.

Bezie ik de resultaten bij de lues II, dan vallen eveneens veel gevallen op, waarbij een nauwkeurig parallel lopen van beide verschijnselen aanwezig is. Men moet echter het parallel gaan in de gegeven omstandigheden wel critisch

bezien. Zowel de γ -globulinevermeerdering als de positieve luesreacties zijn hier immers verschijnselen van vroege lues, die dan wordt geattaqueerd met behulp van een krachtig therapeuticum van beproefde doelmatigheid. Het gevolg is dat beide verschijnselen in vrij korte tijd verdwijnen, maar dit behoeft dan geenszins te betekenen, dat enige *onderlinge* afhankelijkheid bestaat.

Bij de bestudering van de resultaten bij de lues II en III viel dan ook reeds dadelijk op, dat een positieve uitslag der serologische reacties allerm minst aan een bepaalde meetbare vermeerdering van de γ -globulinefractie gebonden is.

Weliswaar werd bij de lues II slechts hoogst zelden een geheel negatieve Ca.F.G. reactie gevonden, maar ook de bovengenoemde gevallen van lues I en gevallen van lues latens demonstrenen duidelijk dat zulks best mogelijk is.

Ook in het beloop van de behandeling zien we nu herhaaldelijk gevallen, waarin geen hypergammaglobulinaemie meer werd gevonden, terwijl de serologische reacties nog maximaal positief blijven. Ook het omgekeerde komt herhaaldelijk voor, dus dat de serologische reacties negatief zijn geworden, de hypergammaglobulinaemie echter nog niet geheel is verdwenen, hoewel zij dan toch steeds gering was. Het geheel overziende blijkt, dat men hoogstens zeggen kan, dat indien de hypergammaglobulinaemie snel daalt meestal ook de serologische reacties snel negatief worden, terwijl wanneer de hypergammaglobulinaemie traag vermindert, ook het omslaan der serologische reacties langer op zich laat wachten. In de meerderheid der onderzochte gevallen verdween de hypergammaglobulinaemie eerder dan de seropositiviteit. Was dit niet het geval dan bleek het raadzaam, naar mij in de loop van dit onderzoek steeds duidelijker werd, allereerst nog eens nauwkeurig naar een of andere complicerende ziekte te zoeken, die buiten de lues om, voor de persisterende γ -globulinevermeerdering mogelijk aansprakelijk kon zijn. In verschillende gevallen werd een dergelijke aandoening dan gevonden (o.a. tuberculosis pulmonum bij doorlichting).

Blijft tenslotte een niet zo gering percentage, waarin geen andere oorzaken konden worden opgespoord, die voor de hypergammaglobulinaemie verantwoordelijk konden zijn en waarin we dus moeten aannemen, dat deze γ -globulinevermeerdering het laatst overblijvende verschijnsel van de doorgemaakte lues was. Hiervoor pleitte ook nog het feit, dat in deze gevallen meestal, bij voortgezette antiluetische behandeling, tenslotte ook dit verschijnsel later nog verdween.

Slechts in enkele gevallen was bij het afsluiten van dit onderzoek, bij sommige patiënten zelfs ondanks drie vole kuren, de γ -globulinevermeerdering nog niet verdwenen.

In dit verband zij herinnerd aan het literatuuroverzicht over de serumeiwitverhoudingen bij de lues o.a. aan het onderzoek van RETJÖ en GÖZSY, waarbij soortgelijke bevindingen worden beschreven. Deze schrijvers concludeerden dan daaruit, dat de patiënt nog niet genezen bleek.

Hoe moeten wij ons de situatie nu voorstellen, die aanwezig is in deze gevallen van persisterende hypergammaglobulinaemie bij herkregeen seronegativiteit, en hoe kunnen we dit verklaren in het kader der vroeger in dit proefschrift gegeven theoretische opvattingen?

Teruggrijpende op het schema van NAEGELI (blz. 78) kunnen we ons dit wel voorstellen. Blijkbaar is dan in het serum nog wel een behoorlijke hoeveelheid antistoffen aanwezig en wanneer we aannemen dat deze nog van de luetische infectie afkomstig zijn, wat door het zogoed mogelijk uitsluiten van andere ziekten moet geschieden, dan zou het verklaarbaar zijn dat deze zich niet in positieve serologische reacties uiten, indien zij t.o.v. het antigeen niet meer *in overmaat* aanwezig zijn.

De tweede kruising der antigeen-antistof curve in het schema van NAEGELI zou dus in de hier besproken gevallen op een vrij hoog niveau plaats vinden. Deze tweede kruising zal in de werkelijk gunstig verlopende gevallen niet behoren te bestaan, omdat dan de antilichaamcurve even boven de antigeencurve zal blijven verlopen, totdat de antigeencurve de nullijn heeft bereikt, m.a.w. de biologische genezing is ingetreden.

We zouden dus moeten concluderen, dat in gevallen van persisterende γ -globulinevermeerdering bij seronegativiteit er een relatief te geringe afweer bestaat en het als een ongunstig verschijnsel moeten bezien, dat we zouden kunnen vergelijken met de negatieve serologische reacties bij de lues maligna. Logischerwijze zouden we hierin dan tevens een stimulans moeten vinden, om door een krachtig voortzetten van onze therapie het dreigende latent worden van de ziekte te voorkomen.

Dat inderdaad in dit soort gevallen de negatieve serologische reactie geen bewijs van genezing is, is uit het schema gemakkelijk te zien en te begrijpen.

De hier ontwikkelde opvatting vindt verdere steun in het feit, dat enige dezer patiënten, ondanks voortgezette therapie, later weer tijdelijk positief werden.

Enkele voorbeelden hiervan laat ik volgen:

	1e kuur			2e kuur			3e kuur			4e kuur		
	begin	midd.	einde	begin	midd.	einde	begin	midd.	einde	begin	midd.	einde
Pat.P. lues II												
Ca.F.G.R.	8	8	6	6	5 $\frac{1}{2}$	4	4	3	1 $\frac{1}{2}$	3	2 $\frac{1}{2}$	2
R.v.Kahn	++++	++++	++++	+++	++	+++	++	—	—	++	+	—
R.v.Wass.	10/10	10/10	6/10	8/10	2/10	0	6/10	0	0	6/10	0	0
Pat.v.B. lues II												
Ca.F.G.R.	9	7	7	5	5	3	2	1	1	0		
R.v.Kahn	+++	++++	+++	+++	—	++	++++	—	—	++		
R.v.Wass.	10/10	10/10	8/10	8/10	0	2/10	10/10	0	2/10	0		

Wanneer wij naar aanleiding van deze overwegingen en de bij enkele gevallen gevonden resultaten dan ook de vraag stellen, welke in de kliniek de interpretatie moet zijn, van een negatief worden der serologische reacties, gedurende de behandeling van een vroege lues, dan is het waarschijnlijk dat zich twee mogelijkheden kunnen voordoen:

1. De serologische reacties worden negatief, tengevolge van een volledige biologische genezing.

Er zijn dan dus geen antistoffen tegen spirochaeten meer aantoonbaar, omdat ze er inderdaad niet meer zijn, aangezien de prikkel tot vorming daarvan, door de biologische genezing en de daaruit volgende afwezigheid van antigeen heeft opgehouden te bestaan.

Dit is bij de tegenwoordige luestherapie vermoedelijk de meest frequent voorkomende situatie.

2. De serologische reacties worden (tijdelijk) negatief, omdat, ondanks het feit dat er nog vrij veel antigeen en antistof bestaat, er evenwel geen antilichaamoverschot t.o.v. het antigeen meer is.

In dit soort gevallen, die zich waarschijnlijk minder frequent voordoen als de onder 1. genoemde, zou dan het vroeg negatief worden der serologische reacties geen gunstige betekenis hebben en inderdaad een verschijnsel zijn, dat zou wijzen op een lage trap van afweeractiviteit van het organisme.

Er zijn dan ook in de literatuur, blijkbaar op ervaring gegronde uitspraken, die met deze opvatting te verklaren zijn.

KAMPMAYER (1944) zegt hierover: „It is generally accepted that serorelapse (in early syphilis) is more likely to occur in those patients in whom reversal took place very early in treatment. The explanation of this tendency toward serorelapse is that it represents an index of lowered immunity response of the host to infection”.

Conclusies:

- A. *Hoewel de γ -globulinefractie de „reaginen” der serologische luesreacties herbergt, bleek bij dit onderzoek dat er geen enge correlatie bestaat tussen de mate van γ -globulinevermeerdering in het serum van de luespatiënt en de uitslag van de serologische reacties.*
- B. *Het negatief worden der serologische reacties tijdens de behandeling van de vroege lues, behoeft niet noodzakelijk een gunstig teken te zijn. Eerst het herhaaldelijk negatief blijven bij herhaald onderzoek over een langere periode mag ons vertrouwen doen groeien, dat inderdaad deze negatieve reacties een uiting zijn van totale biologische genezing.*
Het aantreffen van een nog persisterende hypergammaglobulinaemie bij negatief geworden reacties moet voor ons aanleiding zijn, de betekenis van deze seronegativiteit te wantrouwen, mits andere oorzaken voor hypergammaglobulinaemie zo goed mogelijk zijn uitgesloten.
- C. *In de onder A vermelde conclusie mag een argument worden gezien, dat de serologische luesreacties inderdaad immuniteitsreacties zijn en geen zuivere colloïdreacties in de zin van LANGE.*

Volledigheidshalve zij hier nog vermeld, dat in dit onderzoek geen nauw verband kon worden opgemerkt, tussen het beloop der bezinkingssnelheid der rode bloedlichaampjes bij de luespatiënt en de uitslag der serologische luesreacties.

HOOFDSTUK XVIII

BESPREKING VAN BIJ DIT ONDERZOEK WAARGENOMEN GEVALLEN VAN A-SPECIFIEK POSITIEVE LUESREACTIES EN HET VERBAND DAARVAN MET HYPERGAMMAGLOBULINAEMIE

In de gebruikelijke serologische luesreacties als die van WASSERMANN, KAHN e.a. laten we de „luesreaginen”, die volgens EAGLE en HOGAN toch werkelijke tegen spirochaeten gerichte antistoffen zijn, reageren met bepaalde orgaanlipoiden in plaats van met een waarlijk specifiek, van de *Tr. pallidum* afkomstig, antigeen.

Van immunologisch standpunt bezien zijn dus zelfs de positieve reacties in geval van syphilis, niet-specifieke kruisreacties en dit maakt het al reeds te minder verrassend, dat ook positieve reacties in totale afwezigheid van syphilis niet tot de zeldzaamheden behoren.

Voor het verklaren van het voorkomen van a-specifieke serologische luesreacties kunnen we ons nu van twee zienswijzen bedienen.

EAGLE wil, zoals op blz. 108 werd weergegeven, dat enige der componenten, die tezamen het antigeen van de *Tr. pallidum* uitmaken, ook aanwezig zijn in bijvoorbeeld het lepra-antigeen. Daardoor zou dan verklaard zijn, dat in het bloed van de lepralijder antistoffen voorkomen, die met hetzelfde antigeen dat voor het aantonen van lues-antistoffen geschikt is gebleken, evenals deze laatsten in reactie gaan.

Er is echter ook een verklaring, waarbij men deze a-specifieke reacties niet als echte immuniteitsreacties wil bezien. Daarbij kent men dan aan de eiwitverhoudingen in het serum, met de daarvan afhankelijk zijnde grote verschillen in colloïdale stabiliteit, grote invloed toe op de afloop van de serologische reacties, met name op de z.g. „tweede fase” dezer reacties.

Van BORDET stamt de opvatting, dat immuniteitsreacties uit twee fasen bestaan (1899).

De eerste fase is de antigeen-antistof binding. Er ontstaat daarbij dus een nieuw complex met veranderde colloïdale eigenschappen en daardoor komt de tweede fase der reactie op gang, bestaande uit secundaire colloïdale toestandsveranderingen, zoals vlokking, die de plaats gehad hebbende eerste fase waarneembaar maakt.

In deze tweede fase nu schuilt voor de specificiteit van een reactie een gevaar, immers is in wezen de éérste fase specifiek, de bij de tweede fase plaats grijpende veranderingen kunnen ook door andere invloeden, dan een te voren plaats gevonden hebben antigeen-antistof binding worden op gang gebracht.

Elke antigeen-serum combinatie heeft voor deze tweede fase een „unspezifische Reaktionsbereitschaft” (KLOPSTOCK) en deze is afhankelijk van factoren aan de ene kant in de colloïdale structuur van het „antigeen” gelegen, aan de andere kant bepaald door de colloïdale structuur van het serum, o.a. stabiliteit van de serumeiwitoplossing.

Dit is de reden, waarom bij een reactie als die van KAHN, de proefomstandigheden aan strikte voorwaarden, betrekking hebbende op extract bereiding, extract-verdunning, temperatuur e.a. moeten voldoen, opdat de lipoidoplossing een constante en adequate labiliteit bezitte.

Door de gehele geschiedenis van de luesreacties heeft men dus rekening moeten houden met het feit, dat de colloïdale lipoidoplossing ook op geheel onspecifieke wijze met de serumeiwitten in colloïdchemische reactie kan gaan en wel des te gemakkelijker, hoe labieler de colloïdale oplossing der serumeiwitten is. In hun eindresultaat zijn deze processen niet van de „echte”, door antigeen-antistofbinding ingeleide, te onderscheiden.

Het zal dus voor de afloop en de sterkte der serologische luesreacties, op een bepaalde uniforme wijze uitgevoerd, niet geheel onverschillig zijn, hoe in het betreffende serum de eiwitverhoudingen zijn. Bij sera met een hypergamma-globulinaemie zullen wij een grotere „Reaktionsbereitschaft” mogen verwachten, en deze zou dan zelfs zo groot kunnen worden, dat zij tot a-specifieke reacties voert. Dit nu is de tweede mogelijke verklaring voor a-specifieke reacties.

Zo wijzen bijvoorbeeld CARDON en ATLAS (1942) nog eens op het feit, dat er een aantal ziekten bestaan, waarbij hyperproteïnaemie, welke in feite steeds op een hyperglobulinaemie berust, als regel voorkomt en dat deze ziekten of toestanden dezelfde zijn als die, waarbij a-specifieke serologische luesreacties vaak voorkomen of althans meermalen zijn beschreven. Indien men zich van een complementbindingsreactie bedient, ziet men bij deze ziekten ook vaak eigenremming optreden.

Een aantal van die ziekten, waarvoor dit geldt, zijn volgens CARDON de lepra, de malaria, de ziekte van NICOLAS-FAVRE, levercirrhose en icterus, tuberculose, endocarditis lenta, ziekte van Boeck, infectieuze mononucleose, polyarthritis rheumatica, bepaalde infecties der bovenste luchtwegen („das Wassermann-positieve Lungeninfiltraat”) en dit zou ook gelden voor de graviditeit. In verband met verderop te beschrijven gevallen zou ik hier nog aan willen toevoegen de lupus erythematodes acutus disseminatus.

CARDON en medewerkers beschrijven verder, hoe zij bij een onderzoek op 34 gevallen van sterke hyperglobulinaemie, 8 a-specifieke reacties vonden en stellen daartegenover de frequentie van 1 op 4000 bij een onderzoek op gezonde Amerikaanse studenten.

Deze onderzoekers verbinden dan ook aan hun onderzoek de volgende conclusie: Indien er redenen bestaan bij een positieve reactie aan de specificiteit te twifelen, dient men de serumeiwitgehalten te bepalen. Vindt men deze, met name de globulinefractie verhoogd, dan is dit een argument, om de serologische bevindingen des te meer op hun specificiteit te wantrouwen. Positieve reacties in sera met hyperglobulinaemie dienen dus met grote omzichtigheid te worden geïnterpreteerd.

CARDON c.s. maken echter zeker een fout, wanneer zij beweren, dat lues op zichzelf weinig of geen hyperglobulinaemie veroorzaakt en overschatten daardoor de waarde van het globulinegehalte als argument voor een a-specifieke reactie.

WESTERMANN (1945) onderzocht electrophoretisch het bloed van een aantal patiënten, die a-specifieke serologische reacties vertoonden.

Het waren 10 malariapatiënten, 2 patiënten met tuberculosus pulmonum en 1 patiënt met maagcarcinoom met uitgebreide metastasering.

Bij allen bestond een duidelijke hypergammaglobulinaemie. WESTERMANN vond echter geen zuiver quantitatief verband tussen de mate van hypergammaglobulinaemie en de uitslag der luesreacties. Andere malariapatiënten hadden bijvoorbeeld

een even sterke γ -globulinevermeerdering met desondanks toch negatieve reacties.

KLEIN (1937) vond gevallen van a-specifieke reacties met hyperglobulinaemie, maar ook zonder. COOPER (1945, 1946) vond bij een eerste onderzoek met behulp der electrophorese reeds enkele a-specifiek positieve patiënten wier eiwitspectrum normale eiwitverhoudingen gaf, bij een tweede onderzoek van 32 gevallen noemde hij de gevonden γ -globulinegehalten niet significant verschillend van de „normalen” en meestal lager liggend dan die bij de luespatiënten.

NEURATH c.s. (1945) onderzochten electrophoretisch 45 sera van ogenschijnlijk normale personen, die a-specifiek positieve reacties hadden. Zij vonden hypergammaglobulinaemie, maar van geringere intensiteit dan bij de luesgevallen.

TABEL 18.

Patiënt	Aantal weken verlopen sinds voorgaande bepaling	R. v. WASSERMANN	R. v. KAHN	Ca.F.G.-reactie (aantal buisjes)	St.F.G.-reactie	R. v. MANCKE-SOMMER	Bezinkingssnelheid der erythrocyten in 1 uur	Diagnose	Opmerkingen
A.	— 8 12 12	6/10 1/10 4/10 0	++ ++ ++ —	 8 8½ 6½	pos. pos. pos. neg.	8 7 7 7	40 79 129 123	Lepra ,, ,, ,,	Cardiolipin reactie ± (Prof. CH. RUYS)
B.S.	— 6 10	8/10 10/10 6/10	++++ ++ +++		pos. pos. pos.	8 8 8	105 97 100	Lepra ,, ,,	Cardiolipin reactie ± (Prof. CH. RUYS)
H.	— 4 6	0 6/10 E.R.	— — —	10 11 11	pos. pos. pos.	7 7 7	77 109 83	Lepra ,, ,,	E.R.= eigen remming.
L.	—	2/10	—	8	pos.	7		Lepra	
S.	— 3 3 3 3 8 3 4 12	0 10/10 E.R. 2/10 8/10 4/10 0 0 E.R. *)	— — — — — — — + +	 13½ 13 13½ 14 11½ 11 9½ 11½	pos. pos. pos. pos. pos. pos. pos. pos. pos.	8 7 9 9 9 7 7 7 8	100 105 148 147 58 63 95 102 125	Lupus eryth. acut diss. ,, ,, ,, ,, ,, ,, ,,	
Be.		2/10	—	5	neg.	5	105	Malaria met gravi- diteit	

*) Nadat de eigen remming van dit serum was weggenomen was de W.a.R. 10/10.

Een en ander was voor mij aanleiding om, met de door mij gevolgde techniek het γ -globulinegehalte te onderzoeken en zo mogelijk te vervolgen bij een aantal gevallen van a-specifieke reacties, die zich in de loop van dit onderzoek voordeden.

In tabel 18 op vorige blz. vindt men de resultaten van dit onderzoek weergegeven.

In alle gevallen, waarbij a-specifiek positieve luesreacties werden gevonden, bleek tevens een sterke hypergammaglobulinaemie te bestaan.

Overigens bleek ook spoedig, dat hypergammaglobulinaemieën van dezelfde intensiteit, als die in tabel 18 voorkomen, lang niet altijd a-specifiek positieve reacties geven. Zo was bij enige gevallen van de ziekte van Nicolas-Favre, waar de Ca.F.G.reactie herhaaldelijk waarden bereikte van 8—11 buisjes (zie blz. 126) bij frequent herhaalde luesreacties niets van a-specifiek positieve reacties te bemerken. Hetzelfde kan gezegd worden van een tweetal patiënten met chronisch recidiverende malaria.

Verder ziet men in de tabel de eigen-remming van serum, die eveneens in de literatuur wordt opgegeven als een mogelijk gevolg van hyperglobulinaemie, zich tussen de a-specifieke reacties voordoen.

In het geval van de acute lupus erythematodes blijkt, met het dalen van het γ -globulinegehalte tot minder extreme waarden, de a-specifieke positieve Wassermann-reactie eveneens negatief te worden, terwijl bij een latere „flare up” der ziekte, met weer toenemende hypergammaglobulinaemie, weer eigenremming optrad en de R. van KAHN zwak positief was.

Bij een tweede geval van deze ziekte, dat kon worden bestudeerd, werden geen a-specifiek positieve luesreacties gevonden. In dit geval was de hypergammaglobulinaemie geringer dan in het eerste geval.

Ook bij patiënt A ziet men dit. Toen bij hem de hypergammaglobulinaemie na enige maanden verminderd was, waren ook de a-specifiek positieve luesreacties verdwenen.

Interessant is in dit verband, de bij vier andere leprapatiënten opgedane ervaring, waar de serologische luesreacties, in tegenstelling met de in tabel 18 weergegeven gevallen negatief waren.

TABEL 19.

Patiënt	R. van WASSER-MANN	R. v. KAHN	Ca.F.G.-reactie	St.F.G.-reactie	Reactie van MAN-CKE-SOMMER	Bezinkingsnelheid der erythrocyten	Diagnose	Opmerkingen
C. V.	0	—	4	neg.	5	17	lepra	
J. V.	0	—	5	neg.	4	38	lepra	
Th.	0	—		neg.	2	6	lepra	
	0	—		neg.	3	8		8 weken later
	0	—	2	neg.	2	4		12 weken later
B.	0	—	4	neg.	1½	6	lepra	

Deze gevallen van lepra in Tabel 19 onderscheiden zich in meerdere opzichten van die in Tabel 18.

De groep met a-specifieke serologische luesreacties hadden alle een sterke hypergammaglobulinaemie, zij behoorden tot de lepra tuberosa of het z.g. lepromateuse type. De groep met negatieve reacties hadden een geringe γ -globulinevermeerdering, zij behoorden tot de lepra maculo-anaesthetica of lepra nervorum.

Hoewel deze groep van leprapatiënten veel te klein is, om bepaalde conclusies te rechtvaardigen, lijkt het er wel op, dat inderdaad de mate van hypergammaglobulinaemie voor de uitslag der serologische luesreacties bij de lepra van betekenis is. Eenzelfde indruk krijgt men bij de twee gevallen van lupus erythematoses acutus disseminatus.

De in de loop van dit onderzoek gevonden a-specifieke luesreacties met de daarbij gevonden afwijkingen van het eiwitspectrum en de weergegeven bevindingen in de literatuur wettigen dan m.i. wel de volgende uitspraak:

Hypergammaglobulinaemie geeft slechts in een beperkt aantal gevallen aanleiding tot het ontstaan van a-specifiek positieve serologische luesreacties. Wel gaan a-specifieke reacties veelal met hypergammaglobulinaemie gepaard.

Wil men ook aan het γ -globulinegehalte van serum zijn plaats geven in de rij van criteria, die alle tezamen ons in dubieuze gevallen tot ons oordeel omtrent de specificiteit van een positieve reactie moeten brengen, dan dient men het volgende te overwegen.

Op de eerste plaats, dat *actieve* lues zelf γ -globulinevermeerdering geeft, maar in deze gevallen van actieve lues zal het vraagstuk over het specifiek zijn van een reactie zich niet zo vaak voordoen.

Is er gerechte twijfel omtrent de specificiteit van een positieve serologische bevinding, dan zal het vinden van een zeer sterke hypergammaglobulinaemie ons extra voorzichtig maken, en ons te meer doen aarzelen, om zonder meer een lues als oorzaak aan te nemen. Daarentegen zal het afwezig zijn van γ -globulinevermeerdering pleiten voor de opvatting, dat de positieve reacties berusten op een oude lues.

Bij de oplossing van het probleem, of in een bepaald geval positieve luesreacties inderdaad op syphilis berusten, kan bepaling van het γ -globulinegehalte van enig nut zijn, mits we dit bezien in het kader van de andere gegevens als die verkregen door anamnese, klinisch onderzoek enz.

Tenslotte zij opgemerkt, dat het bij enige gevallen geconstateerde op en neer gaan der a-specifieke reacties met de mate van γ -globulinevermeerdering, beter te begrijpen is, indien we met KLOPSTOCK een „unspezifische Reaktionsbereitschaft” als verklaring voor sommige a-specifieke reacties aannemen, dan wanneer we de verklaring hiervoor, met EAGLE c.s., langs immunologische weg zoeken.

HOOFDSTUK XIX.

DE LYMPHOPATHIA VENEREA

A. *Algemene beschouwingen over dit ziektebeeld.*

Dit ziektebeeld werd in 1913 voor het eerst beschreven door DURAND, NICOLAS en FAVRE als: „Lymphogranulomatose inguinale subaiguë, d'origine génitale probable, peut-être vénérienne”.

Zij vatten het op als een aandoening van zuiver locale aard en betekenis.

Oorspronkelijk was dit ziektebeeld moeilijk met zekerheid te diagnosticeren en van soortgelijke aandoeningen te differentiëren, zodat ons inzicht slechts langzame vorderingen maakte. Een belangrijke vooruitgang hierin kwam eerst in 1925 met de ontdekking van de zeer specifieke en gemakkelijk uitvoerbare intra-cutaan-reactie van FREI. Niet alleen kon men zich hiermede, in de meeste gevallen, zekerheid omtrent de diagnose verschaffen, maar al spoedig bleken toen ook een aantal tot dan vrij duistere symptomencomplexen, zoals elephantiasis penis en scroti bij de man, chronische vulvaire elephantiasis bij de vrouw, sommige gevallen van rectumstricturen en het, dit alles samenvattende, z.g. „genito-rectale syndroom”, te berusten op de infectie met de verwekker van de lymphogranulomatosis inguinalis. Tevens bleek, dat in gevallen van deze latere gevolgtostanden der ziekte, het acute stadium vaak had onderbroken of althans destijds onopgemerkt was gebleven.

Ook de sinds 50 jaar bekende z.g. klimatische of tropische bubonen werden door de reactie van FREI onder de ziekte van NICOLAS-FAVRE gebracht.

In 1929 toonde de Zweed HELLERSTRÖM aan, dat een virus de verwekker der ziekte was en in 1935 gelukte het den Japanner MIYAGAWA, dit virus in het Giemsa-praeparaat zichtbaar te maken als granulo-corpusculaire lichaampjes, de z.g. „Miyagawa's elementary bodies”.

Werd nu de oorspronkelijke opvatting, als zouden we te maken hebben met een weliswaar onaangename en vaak traag verlopende locale aandoening der inguinale lymphklieren, die echter weinig ernstig was in haar gevolgen en het overige organisme onaangetast liet, reeds door de erkenning van het „genito-rectale syndroom” als een mogelijk later verschijnsel van deze ziekte gelogenstraft, de onderzoekingen der laatste 15 jaren hebben eens te meer aangetoond dat de oorspronkelijke opvatting van een te grote simpliciteit is. Het (overigens meestal onopgemerkt blijvende) primair affect met de regionale lymphklierontsteking hebben m.i. slechts de betekenis van een „primair complex”, zoals we dit bij verschillende chronische infectieziekten als bijvoorbeeld de syphilis en de tuberculose aantreffen. Bovendien is slechts in een deel der gevallen, het z.g. inguinale type der ziekte van NICOLAS-FAVRE, dit primaire complex gemakkelijk klinisch waarneembaar. In een ander gedeelte ontsnapt het bij oppervlakkig onderzoek aan de waarneming en blijft bij niet te heftige verschijnselen vaak geheel onop-

gemerkt. Vaak komt dit voor bij de vrouw (vergelijk lues I bij de vrouw).

Hoewel bij de ziekte van NICOLAS-FAVRE het „primaire complex” meestal, vaak zelfs spontaan, in biologische genezing overgaat, zonder verdere gevolgen voor de patiënt, behoeft dit echter niet altijd het geval te zijn. De ziekte kan ook min of meer latent aanwezig blijven met eventuele latere recidieven, of ontaarden in slepende ziekte-processen in de onmiddellijke omgeving van de infectie-plaats, ontstaan per continuitatum, of in zeldzamere gevallen metastatisch elders in het lichaam.

Algemeen wordt in de literatuur gewezen op het veel frequenter voorkomen van de ziekte van Nicolas-Favre bij de man, vergeleken met de vrouw, de hiervoor opgegeven verhoudingen variëren van 6:1 tot 10:1. Aan de andere kant wordt het recto-genitale symptomencomplex ongeveer 10 maal vaker bij vrouwen aangetroffen dan bij mannen.

Deze beide feiten nu mogen voor een deel ook hun verklaring vinden in het bestaan van andere anatomische verhoudingen in het genitale- en perigenitale lymphvatstelsel bij de vrouw, het wettigt toch eveneens het vermoeden, dat bij de vrouw de infectie vaak onopgemerkt en dus onbehandeld blijft, doordat de inoculatie plaats grijpt op of om de portio en de inguinale klieren gespaard blijven.

In overeenstemming met de opvatting dat de ziekte van NICOLAS-FAVRE geen locale maar een systeemziekte is, waarbij het gehele organisme betrokken kan zijn, zijn een groot aantal publicaties der latere jaren, waarvan er hier enkele worden vermeld.

Reeds de lymphadenitis van de ileacale klier groepen, die een van de kenmerkende symptomen van het acute stadium der ziekte uitmaakt, („étage bubon”), wijst op de neiging van het ziekteproces via de lymphwegen verder voort te dringen, evenals ontstekingsverschijnselen in de bekkenorganen, zoals de overige bekkenklieren, urethritis met eventueel prostatitis en epididymitis (COUTTS 1943) chronische interstitiële cystitis (COUTTS 1945), ano-rectale symptomen als proctitis, die o.a. door GRACE (1943) bij nauwkeurig onderzoek, ook in het vroege stadium der ziekte zeer frequent werd aangetroffen.

FALCONER (1938) en anderen publiceerden gevallen van, onder het beeld van een chronische colitis verlopende, ziektebeelden, die op infectie met het virus van de ziekte van NICOLAS-FAVRE bleken te berusten.

EBERHARD (1938) publiceerde een geval, waarin tijdens het acute stadium wegens alarmerende buikklachten tot laparotomie werd besloten en waarbij de abdominale lymphklieren ontstoken bleken te zijn. In het verdere verloop ontwikkelden zich bij deze patiënt aan de hals fluctuerende lymph-adenopathiën.

KOPPEL (1927) en vele anderen na haar, beschreven gevallen die met op polyarthritis rheumatica gelijkende gewrichtsaandoeningen gepaard gingen; SONCK (1940) en HACKMAN (1945) beschreven gevallen gecompliceerd met acute borstis en exsudatieve tendovaginitis, vooral aan de enkels.

Verschijselen van de kant van de ogen worden beschreven door KOPPEL (1927). Het betrof twee gevallen van lymphogranulomatosis inguinalis met episcleritis. BENEDEK en OLKON (1941) publiceren een geval met tot driemaal toe recidiverende huidulcera en irido-cyclitis en waarbij de ontstekingsverschijnselen van het oog telkens met de huidverschijnselen op en af gingen.

SONCK (1943) beschreef 23 gevallen, waarbij verschillende oogaandoeningen

optraden. Bij voorkeur zag hij deze ontstaan in gevallen met chronische proctitis of stricturen van het rectum.

VON HAAM en HARTWELL (1936) slaagden erin, experimenteel bij proefdieren conjunctivitis te verwekken, door hen intra-cerebraal met het virus van de lymphopathia venerea te enten.

Gevalen van meningo-encephalitis zijn beschreven (SABIN en ARING 1942, ZARAFONETIS 1944) waarin het virus in de liquor cerebro-spinalis werd aangetoond.

Talrijk zijn ook de huidverschijnselen die bij de ziekte van NICOLAS-FAVRE worden opgegeven.

Zij kunnen onderscheiden worden in twee groepen:

1. exanthemen die plotseling, symmetrisch, over grotere uitgestrektheid optreden en vrij vluchtig zijn. Het zijn exanthemen van het type erythema nodosum, erythema multiforme en verder maculo-papuleuse, urticariële en scarlatiniforme huidaandoeningen.

Zij vinden hun verklaring in een haematogene uitzaaiing van het virus of althans van zijn antigenen, die een tevoren allergisch geworden huid bereiken. Zij zijn volkomen vergelijkbaar met de tuberculiden, de myciden en ook de syphiliden en men zou ze „lymphogranulomatiden” kunnen noemen. Zij worden beschreven zowel in de vroege, als latere stadia der ziekte en doen zich begrijpelijker wijze vaak voor in aansluiting aan therapeutische ingrepen als incisie van een lymphklier of röntgenbestraling daarvan, aanwending van het Frei-antigeen, zelfs voor de intracutane proef en in aansluiting bij het instellen van een sulfonamide therapie.

Voor al het erythema nodosum en het erythema multiforme vindt men in de literatuur vaak vermeld en HELLERSTRÖM (1941) heeft hieraan een studie gewijd.

2. ulceratieve, op ecchyma gelijkende aandoeningen, vooral gelocaliseerd aan de genitaliën (WIEN en PERLSTEIN 1937), al of niet op de bodem van het genito-rectale symptomcomplex, maar ook elders, bijvoorbeeld op het abdomen, de nates en de dijen (MIDANA 1941) en op de extremiteiten (MELCZER 1938).

De ulceratieve vorm ontstaat meestal door verspreiding van het virus via de oppervlakkige lymphwegen, waardoor ontsteking van het bindweefsel van het corium en secundair verval der epidermis veroorzaakt worden.

SIMONS deelde in 1946 mede, dat hij in 20 % van 140 gevallen van de ziekte van NICOLAS-FAVRE miltvergroting had vastgesteld. Tenslotte zijn er ook gevallen beschreven, die in het acute stadium der ziekte, tengevolge van generalisatie der infectie, letaal verliepen.

In het geval van FUHS (1938) werd bij de sectie empyeem, pericarditis, psoas-absces en osteomyelitis van enkele wervellichamen gevonden. MELCZER (1938) publiceerde een geval met letale afloop bij een 49-jarige vrouw met extra-genitale besmetting. De lymphklieren van het gehele lichaam bleken daarbij vergroot.

Een waardevol hulpmiddel voor het stellen van de diagnose van de lymphopathia venerea is ongetwijfeld de intracutane reactie van FREI. Deze reactie is specifiek en in de overgrote meerderheid der gevallen van de ziekte positief. Het uit de pus van veretterde lymphklieren van patiënten met de ziekte van NICOLAS-FAVRE bereide antigeen is daarbij naar veler ervaring beter, dan het in Amerika uit het, in de dooierzak van kippeneieren gecultiveerde virus, bereide. De reactie heeft echter het grote bezwaar, dat zij na een doorgemaakte infectie jarenlang

positief kan blijven en ons dus slechts mededeelt, dat de patiënt een infectie met het virus van de lymphopathia venerea heeft of in zijn vroeger leven heeft doorgemaakt.

Er bestaat voor deze ziekte ook een complementbindingsreactie, die echter nog moet worden gestandariseerd en geperfectionneerd alvorens voor de kliniek algemene toepassing te kunnen verkrijgen.

Het was het doel van deze inleiding drie dingen naar voren te brengen:

I. Dat de op het vaste land van Europa gebruikelijke naam voor deze ziekte, lymphogranulomatosis inguinalis subacuta, niet gelukkig is. Deze naam immers vereenzelvigt een bepaalde localisatie van een frequent voorkomend beginsymptoom met de ziekte zelve.

Beter is het, zoals in de Angelsaksische landen gebruikelijk is te spreken van lymphogranuloma venereum (waarbij echter gemakkelijk verwarring met granuloma venereum kan ontstaan) of van *lymphopathia venerea*.

II. Dat wij ervoor moeten waken niet slechts dan onze gedachte in de richting van een infectie met het virus van de lymphopathia venerea te laten gaan, indien we bij een patiënt een subacute lymphadenitis inguinalis aantreffen.

III. Dat het, voor wat betreft de behandeling van deze patiënten, niet volkomen verantwoord kan zijn, uit de klinische genezing van een eventueel aanwezige lymphadenitis inguinalis de conclusie te trekken, dat dan ook inderdaad een biologische genezing van de infectie met het virus heeft plaats gevonden, en geen verdere gevaren voor de patiënt en zijn toekomstig contact te vrezen zijn.

Het is dan ook de opzet van dit onderzoek op een ander symptoom de aandacht te vestigen en te onderzoeken of dit mogelijk in staat zal blijken ons beter in te lichten omtrent de werkelijke toestand van een patiënt met lymphopathia venerea en dat ons van dienst kan zijn voor de diagnose in die gevallen, waarin het inguinale symptoom ontbreekt.

B. *Veranderingen in het eiwitspectrum bij de lymphopathia venerea.*

Geheel in overeenstemming met de opvatting van de lymphopathia venerea als een het gehele organisme rakende infectieziekte, is het feit, dat we bij deze ziekte duidelijke veranderingen in de bloedeiwitverhoudingen kunnen vaststellen.

Bij deze ziekte bestaat vaak een hyperproteïnaemie, maar constanter nog is een verschuiving in de verhouding der verschillende fracties, n.l. een hyperglobulinaemie, die in wezen op een hypergammaglobulinaemie blijkt te berusten. We vinden deze veranderingen allerminst als een specifiek verschijnsel, maar evenzo als bij andere chronische infectieziekten als de tuberculose, de syphilis, de lepra, de malaria. Bij de lymphopathia venerea is zij echter meestal veel duidelijker dan bij de meeste andere ziekten.

Deze veranderingen in het eiwitspectrum bij de lymphopathia venerea vindt men in de literatuur der laatste tien jaren herhaaldelijk met grote eenstemmigheid vermeld.

RABELO (1937) stelde een hyperglobulinaemie vast in 100 percent der actieve gevallen. Bij het genito-rectale syndroom waren de gevonden waarden hoger dan bij het inguinale type. Twee tot drie maanden na een „succesvolle” behandeling vond hij de waarden soms nog niet normaal. Ook JERSILD (1937) vond een hyperglobulinaemie in bijna 100 percent. ISHIZUKA (1938) zag de totale hoeveelheid proteïnen in het begin toenemen, om later spontaan weer in dalende richting te gaan. Ook hij stelde vast, dat deze hyperproteïnaemie op een hyperglobulinaemie

berustte en meende, dat het albumine/globuline quotiënt vrij nauwkeurig met de klinische toestand van de patiënt parallel liep.

ROSEN, ROSENFELD, BLOOM en KRASNOW (1939) zagen de hyperglobulinaemie bij langer bestaan der ziekte toenemen. Het verschijnsel zelf vonden zij in 100 percent der door hen onderzochte gevallen.

KAMPMEIER, SMITH en LARSEN (1939) vonden op 67 patiënten, 62 keer een totaalproteïnegehalte van 80 gr/L of meer en een globulinegehalte van 30 gr/L of daarboven.

JONES en ROME (1939) vonden in 90 % een hyperglobulinaemie.

HOWARD, MARION, EISENMAN en STRAUS (1939) bestudeerden het verschijnsel in zijn beloop tijdens het genezingsproces. De serumproteïnen gaven een getrouwe afspiegeling van het klinische verloop en van de activiteit van het proces. Zij bevelen dan ook aan het eiwitspectrum te gebruiken voor activiteitsdiagnose en voor de prognose.

SCHAMBERG (1941) vond in 20 gevallen van lymphopathia venerea steeds een verhoogd globulinegehalte. Tijdens de behandeling met sulfonamiden zag hij het globulinegehalte dalen. Hij merkt op, dat patiënten met latente aandoeningen jarenlang hyperglobulinaemie behouden. Uit een eventueel teruggaan van het globulinegehalte tot normale waarden besluit hij tot totale vernietiging van het virus met volledige genezing.

COMBES en medewerkers (1945) vonden in ruim 90 % een hyperglobulinaemie. Ook zij vervolgden bij hun patiënten het verloop van het globulinegehalte tijdens de behandeling. Zij concluderen, dat in alle gevallen van lymphopathia venerea het globulinegehalte moet worden bepaald en vervolgd, omdat het hun van waarde bleek als maatstaf voor het succes der ingestelde therapie en een aanwijzing gaf voor het vaststellen van de biologische genezing.

Werden bovenstaande gegevens door de verschillende onderzoekers verkregen door bepaling van het volledige eiwitspectrum, sommige van hen deden daarnaast eenvoudige reacties op de eiwitverhoudingen. Andere publiceerden ook gegevens, uitsluitend met deze eenvoudige reacties verkregen.

TASAKU (1937) zag een positieve formol-gelreactie in 93.5 % bij 31 gevallen, PERKEL en TULBERMAN (1938) op 57 gevallen in ruim 82.5 %. De laatsten geven daarbij op, dat de positieve reactie ontstond 2 weken tot 2 maanden na het plaats hebben der infectie.

COTTINI (1939) kreeg een niet duidelijk groter percentage positieve uitkomsten dan bij lues, ulcus molle, gonorrhoe en diverse dermatosen. JERSILD (1939) vond een positieve formol-gelreactie in 100 % der door hem onderzochte gevallen. Hij wijst ook op de sterk verhoogde bezinkingssnelheid der rode bloedlichaampjes en het vrijwel steeds positief uitvallen der reactie van TAKATA-ARA.

MAYR (1939) verkreeg in 20 van de 23 door hem onderzochte gevallen een positieve formol-gelreactie en meende dat deze reactie de reactie van FREI grotendeels kan vervangen.

Ook JONES en ROME (1939) vermeldten een positieve reactie van Takata in 50 % hunner gevallen. Zij noemen dit „surprising”, omdat zij door verschillende leverfunctieproeven geen leverbeschadiging konden aantonen. Dit is weer een voorbeeld, zoals men er herhaaldelijk in de literatuur tegenkomt, van de hardnekkigheid, waarmede de opvatting als zou een positieve reactie van Takata noodzakelijk op leverbeschadiging wijzen, schijnt vastgeroest te zijn. MIDANA (1941) vermeldt de formol-gelreactie positief in 90 % zijner gevallen en wijst tevens op de sterk verhoogde bezinkingssnelheid der rode bloedlichaampjes. Hij

gebruikte deze symptomen vooral in die gevallen, waarin hij zowel de reactie van FREI als de reactie van ITO-REENSTIERNA positief vond, voor de differentiële diagnostiek met het ulcus molle.

COMBES en medewerkers (1945) gaven voor de formol-gel reactie bij lymphopathia venerea de volgende resultaten op. Zij onderzochten 34 patiënten met het inguinale type van de lymphopathia venerea. De klinische verschijnselen bestonden van 1—12 weken. In 30 gevallen hiervan vonden zij de formol-gelreactie positief, bij de 4 overige gevallen waren de klinische verschijnselen minder dan 3 weken oud. De reactie van Frei werd iets eerder positief dan de formolgelreactie.

In 8 gevallen met het genito-rectale syndroom, waarbij de ziekteduur varieerde tussen 1 en 8 jaar, was de formol-gelreactie, evenals de reactie van Frei in alle gevallen positief.

In een groep van 11 gevallen met een positieve reactie van Frei en een lymphopathia venerea in de anamnese, welke echter minstens reeds twee jaar geleden was, en waarbij bovendien geen enkel klinisch verschijnsel op een actieve ziekte wees, vond COMBES toch in 6 gevallen de formolgelreactie positief en in het eiwitspectrum een duidelijke hyperglobulinaemie. In 9 gevallen met positieve reactie van FREI, maar waarin zowel klinisch als anamnestic elk spoor der ziekte ontbrak vond hij twee hyperglobulinaemieën en één positieve formol-gel. Deze laatste twee groepen zijn daarom belangrijk, omdat daarin klinisch latente gevallen kunnen schuilen, die dan mede door bepaling van het eiwitspectrum ontmaskerd zouden kunnen worden.

COMBES e.a. vervolgden in 15 gevallen van lymphopathia venerea, met positieve formolgelreactie en hyperglobulinaemie, de eiwitverhoudingen gedurende 4 maanden tijdens en na afloop van de behandeling met sulfadiazine. Vier tot zes weken na de klinische genezing waren de eiwitverhoudingen weer normaal behalve in twee gevallen, waarin na een beginnende daling, later het globulinegehalte weer opliep. Het verdere lot van deze twee gevallen was ten tijde van de publicatie van COMBES onderzoek nog niet bekend.

Tenslotte zij hier nog vermeld, dat FREI (1938) nog eens speciaal de nadruk legt op sterk verhoogde bezinkingssnelheid der rode bloedlichaampjes in de meeste gevallen van lymphopathia venerea, terwijl hij tevens wijst op het voorkomen van voorbijgaand positieve serologische luesreacties bij deze ziekte (over het verband met hyperglobulinaemie zie Hoofdstuk XVIII).

C. Eigen onderzoek omtrent het gedrag der γ -globulinefractie en de bezinkings-snelheid der erythrocyten in enige gevallen van lymphopathia venerea en ziekte-beelden, die daarmee verward kunnen worden.

Gezien de in de literatuur weergegeven ervaringen omtrent veranderingen in de serumeiwitverhoudingen bij de ziekte van NICOLAS-FAVRE is het logisch te trachten, deze veranderingen in het eiwitspectrum voor de diagnose, de differentiële diagnose, de activiteits-diagnose, de vaststelling van de genezing en voor ons oordeel omtrent de doeltreffendheid van een eventueel ingestelde therapie te benutten.

De aard van de door diverse onderzoekers gevonden veranderingen in de serumeiwitverhoudingen bij deze ziekten maken de quantitative calcium-formol-gelreactie wel bij uitstek geschikt om het verloop daarvan te kunnen volgen.

Daarom werd bij enige gevallen van lymphopathia venerea, die zich tijdens de duur van dit onderzoek onder onze behandeling stelden, de calcium-formol-

gelreactie regelmatig verricht en de hoogte der bezinkingssnelheid daarnaast bepaald. De daarbij verkregen gegevens werden in curve gebracht. De resultaten van de eveneens verrichte reactie van MANCKE-SOMMER werden alleen in grafiek VIII in beeld gebracht, in de andere om wille van de overzichtelijkheid weggelaten.

Grafiek VIII is een mooi voorbeeld van het in de loop van dit onderzoek steeds weer geconstateerde feit, dat de met de gegevens van de calcium-formolgelreactie verkregen curves veel beter nuanceren dan de curves van de uitslagen van de reactie van MANCKE-SOMMER, die blijkbaar veel grovere aanwijzingen geeft.

Hier volgt van drie gevallen een korte beschrijving.

Mej. Sch. 25 j. werd 21 Nov. 1946 in de kliniek opgenomen. Zes weken daarvoor was haar verloofde van een reis naar Midden-Amerika gerepatrieerd. Drie weken na de infecterende coïtus bemerkte zij pijnlijke klierzwellingen in beide liezen. De infectie was dus vermoedelijk 6 weken oud op het moment, dat het eerste bloedonderzoek plaats vond.

In beide liezen bestond een duiveneigrote lymphklier met peri-lymphadenitis en roodheid der bedekkende huid. Rechts was de ontstekings tumor centraal verweekt en vertoonde fluctuatie. Daarboven was ook in de diepte een pijnlijke zwelling aanwezig, vermoedelijk berustende op ontsteking der ileacale lymphklieren (étage-bubonen).

De intracutane reactie van FREI was positief, zowel met het antigeen bereid uit de pus van een NICOLAS-FAVRE patiënt als met „chick-embryo antigeen”. De reactie van ITO-REENSTIERNA was negatief.

De behandeling werd begonnen met cibazol, 6 gr. per dag, maar na enige dagen gestaakt, aangezien zich bij de patiënte een met koorts gepaard gaand, op erythema nodosum gelijkend, exantheem ontwikkelde, in hoofdzaak gelocaliseerd op de benen, maar ook op de armen, romp en in het gelaat (zie blz. 121). De therapie werd met injecties met anthiomaline voortgezet.

In het verdere beloop verdwenen de inguinale klierontstekingen in de tijd van enige weken zonder dat perforatie optrad. De patiënte behield echter buikklachten en steeds was in de rechteronderbuik een infiltraat voelbaar, dat wel wisselde in grootte en pijnlijkheid, maar slechts zeer langzaam genas.

Na verloop van 7 weken werd met tussenpauze van een week tweemaal een prontosiilstoot gegeven (6 gr. gedurende 6 dagen). Hierop vertoonde de patiënte geen nevenreacties.

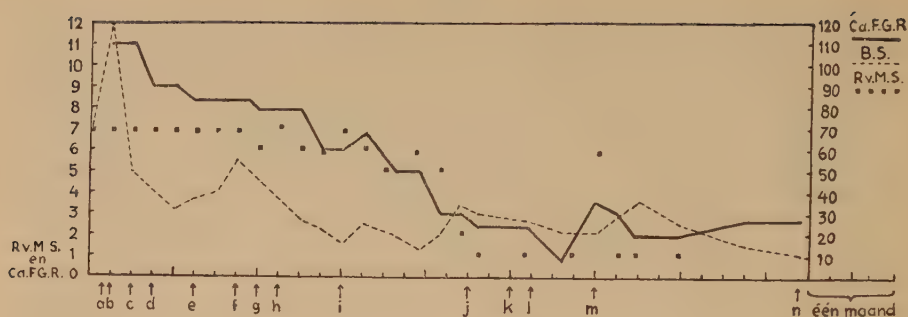
Na verloop van enige maanden, waarin de patiënte periodiek over buikpijn klaagde van wisselende intensiteit, trad voor de duur van een week een zwelling op onder de rechter buitenenkel, die patiënte veel last bezorgde bij het lopen en vermoedelijk berustte op een tendovaginitis welke spontaan weer verdween.

Tenslotte vertrok de patiënte naar het buitenland, zodat zij niet verder kon worden geobserveerd.

Beschouwen we nu in grafiek VIII de curves van de calcium-formolgelreactie en van de bezinkingssnelheid der rode bloedlichaampjes in verband met de daarbij gemaakte aantekeningen.

De curve van de B.S. vertoont in de eerste week een top, vermoedelijk veroorzaakt door de reactie op de cibazoltoediening. Zij daalt daarop weer snel tot de beginwaarde en verloopt verder golvend in dalende richting. De daarbij optredende toppen konden meestal uit het klinisch verloop worden verklaard.

De Ca.F.G. curve vertoont een meer regelmatig verloop. Of hierin ook een initiale stijging is opgetreden valt niet uit te maken, aangezien deze reactie eerst in de tweede week werd uitgevoerd.



GRAFIEK VIII.

Deze grafiek toont het beloop van de hypergammaglobulinaemie bij een patiënte, lijdende aan een traag verlopende lymphopathia venerea met o.a. aandoening van de inguinale en ileacale lymphklieren, vervolgd gedurende een periode van 8 maanden. Behalve de curves der Ca.F.G.R. en R.v.M.S. is bovendien de curve der bezinkings-snelheid der rode bloedlichaampjes weergegeven.

Op de ordinaat links vindt men het aantal buisjes voor de Ca.F.G.R. en de R.v.M.S. uitgezet, rechts de hoogte der B.S.

Op de abscis de tijd in weken.

Toelichting:

- begin van cibazoltherapie, 6 gr. p. d.
- na 48 uur deze therapie gestaakt wegens erythema nodosum met koorts.
- begin van anthiomalinetoeiening, 2 maal per week.
- inguinale klieren veel verbeterd, diep infiltraat t.g.v. ileacale klierontsteking toegenomen.
- ook diep infiltraat verminderd.
- eerste prontosilstoot, 6 gr. p. d. gedurende 6 dagen.
- diep infiltraat en subjectieve klachten toegenomen.
- tweede prontosilstoot, als eerste.
- infiltraat gedurende laatste maand steeds minder geworden, subjectieve klachten wisselend, laatste week zeer toegenomen.
- patiënt intussen ontslagen uit het ziekenhuis, komt na enige weken met een pijnlijke zwelling bij linker buitenenkel. Tendovaginitis?
- zwelling verdwenen, nu en dan nog buikkachten.
- laatste week geen enkele klacht meer.
- weer klachten rechts onder in buik. Bij onderzoek door gynaecoloog geen afwijkingen behalve de sterk naar rechts vertrokken uterus.
Bij verder onderzoek, o.a. röntgenonderzoek van longen worden bij patiënte geen afwijkingen gevonden.
- enige maanden later nog steeds geringe hypergammaglobulinaemie.

Zowel de curve der bezinkingssnelheid als de globulinecurve maken de indruk van de prontosiltoediening een sterke impuls tot dalen te hebben verkregen, maar tenslotte blijft toch het feit bestaan dat noch de ene, noch de andere curve na 8 maanden tot geheel normale waarden was teruggekeerd. De duidelijke hernieuwde γ -globulinestijging in de 6e maand, die met een toeneming van de subjectieve buikklasten gepaard ging, was aanleiding tot een hernieuwd gynaecologisch onderzoek, waarbij geen andere afwijking aan het licht kwam dan een door retractieprocessen naar rechts vertrokken uterus. Een onderzoek op het consultatiebureau voor longziekten gaf slechts negatieve bevindingen. Ook bij algemeen onderzoek kwamen geen verschijnselen aan het licht. We hebben dus geen aanleiding deze γ -globulineverhoging aan andere invloeden toe te schrijven en vermoedelijk was zij een gevolg van een „flare up” in het nog niet geheel tot rust gekomen proces in de bekkenklieren.

Het echtpaar G. (grafiek IX).

De zeeman J. G. bezocht 19 Februari 1947 onze polikliniek. Hij was twee weken geleden van een reis naar Zuid-Amerika teruggekomen en volgens zijn mededelingen moest het 8 weken geleden zijn, dat hij zich voor het laatst aan de kans op venerische infectie had blootgesteld.

Op de glans penis had hij een erosie van ongeveer 4 mm. diameter, niet geïnfecteerd en weinig pijnlijk. Het donkerveld onderzoek op *spirochaeta pallida* was bij herhaling negatief.

De patiënt had een vuistgrote pijnlijke lymphadenitis en perilymphadenitis inguinalis dextra met centrale verweking. Daarboven waren ook diepere klierzwellingen voelbaar (étage-bubonen). Aan de linkerkant waren geen afwijkingen.

De patiënt had een bezinkingssnelheid der erythrocyten van 70 in het eerste uur. Het γ -globulinegehalte was duidelijk verhoogd, Ca.F.G.reactie $5\frac{1}{2}$ (verdunding 78/100).

De reactie van FREI was positief, die van ITO-REENSTIERNA negatief.

De diagnose werd gesteld op lymphopathia venerea.

De patiënt gebruikte daarop sulfathiazol 6 gr. gedurende 6 dagen. Toen hij de week daarop voor controle verscheen, deelde hij mede zich op de tabletten erg ziek te hebben gevoeld, vooral had hij de eerste dagen last gehad van hevige pijn en stijfheid in de gewrichten.

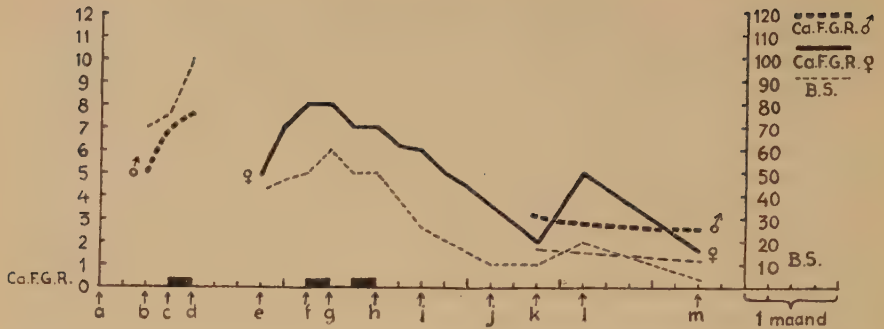
Er was een duidelijke involutie van het klierpakket te constateren, in het centrum echter toenemende fluctuatie.

Acht dagen later zagen wij patiënt voorlopig voor het laatst. De ontstekings-tumor in de lies was gehalveerd. Zonder onze voorkennis is de patiënt daarop weer voor een zeereis vertrokken.

Eerst 4 maanden later zagen wij hem weer terug. Naar hij ons toen mededeelde was de klier op zee doorgebroken, de perforatieopening had zich echter na enige dagen weer gesloten. De klierzwellings was daarna snel verdwenen en klachten had patiënt daarna niet meer gehad.

Bij onderzoek merkte men lokaal nog slechts een onpijnlijk litteken op. Bij bloedonderzoek bleek de Ca.F.G.reactie nog licht positief (3 buisjes, verdunding 90/100) en ook de bezinkingssnelheid was met 18 in het eerste uur nog verhoogd.

De toestand waarin wij deze patiënt bij het eerste onderzoek hadden aangetroffen maakte de kans wel heel groot, dat hij ook zijn echtgenote zou hebben geïnfecteerd. Deze werd door ons voor onderzoek opgeroepen. Het duurde enige weken voor zij hieraan gevolg gaf.



GRAFIEK IX.

Deze grafiek toont het verloop van de hypergammaglobulinaemie en de bezinkings-snelheid der erythrocyten in een geval van conjugale infectie met lymphopathia venerea. Bij de vrouw traden geen verschijnselen van de inguinale lymphklieren op.

Toelichting:

- b. 1e onderzoek van man. Erosie op penis, rechts ontstoken klierpakket in lies met étagebubonen.
- c. begin van cibazoltherapie. 6 gr. p. d. 6 dagen.
- d. ontstekingstumor gehalveerd. Klaagde na tabletten van heftige gewrichtspijnen.
- k. heeft zich aan behandeling onttrokken en komt thans na 3½ maand voor onderzoek. Patiënt is klinisch genezen. Ca.F.G.R. 3. B.S. 18.
- a. Datum van besmetting voor de vrouw.
- e. 1e onderzoek vrouw. Pijnlijke zwelling van talrijke inwendige bekkenklieren.
- f. begin cibazoltherapie, 6 gr. p. d. tweemaal 6 dagen met een week tussenpauze.
Eiwitspectrum: Electrophorese alb. 29,7 α -glob. 6,1 β -glob. 13,0 γ -glob. 25,1 gr/L
MAJOOR alb. 27,2 ps. glob. 16,8 euglob. 30,3 gr/L
HOWE alb. 38,4 glob. 35,9 gr/L
- g. inw. klieren samengebakken tot diffuse infiltraten.
- h. bij toucher weinig verandering.
- i. klieren kleiner en minder pijnlijk. Strengvorming.
- j. klieren weer meer afzonderlijk voelbaar, erwt tot kersgroot, weinig pijnlyk.
- k. geen klachten meer, klieren als voren.
- l. geen verklaring voor stijging in curve, klieren als voren.
- m. na $\pm$ 7 maanden gammaglobulinegehalte bij beiden nog niet geheel normaal.

Mej. G. 50 jaar. (Grafiek IX).

Toen Mej. G. zich 12/3'47 op onze polikliniek vervoege was het juist 7 weken geleden, dat haar echtgenoot was thuisgekomen. Een eventueel geacquireerde infectie zou dus vermoedelijk 7 weken oud zijn.

Patiënte gaf aan zich niet ziek te voelen, wel meende zij de laatste tijd wat vlugger vermoeid te zijn en was haar eetlust slecht. De laatste weken had zij enige buikpijn. Verder had zij bij de defaecatie een gering bloedverlies opgemerkt.

Er bestonden bij de patiënte geen uitwendig zichtbare verschijnselen, met name waren de lieslymfklieren niet opgezet of pijnlijk.

Ook aan de uitwendige genitaliën waren geen afwijkingen zichtbaar.

Bij gecombineerd vaginaal-rectaal onderzoek waren duidelijk in het perigenitale en perirectale weefsel een aantal ongeveer kersgrote, zeer pijnlijke klieren te voelen.

De reactie van FREI was met beide antigenen positief, die van ITO-REENSTIERN negatief.

De Ca.F.G.reactie was 5 buisjes positief (verdunning 80/100), de bezinkings-snelheid der rode bloedlichaampjes was 46 in het eerste uur.

De hypergammaglobulinaemie nam in de eerste weken snel toe. De gegevens van het electrophorese onderzoek en het eiwitspectrum vlg. HOWE en MAJOR vind men onder de grafiek IX vermeld.

De patiënte kreeg daarop in de kliniek 2-maal een sulfathiazolstoot van 6 gr. per dag gedurende 6 dagen.

Beide curves daalden daarop regelmatig en vrijwel parallel.

Bij toucher stelden wij, na een initiale uitbreiding van het proces, een geleidelijk slinken van de ontstoken bekkenklieren vast, die tenslotte weer tot kersgrootte teruggingen en onpijnlijk werden. Wel konden nog steeds enige pijnlijke strengen worden gevoeld.

Ook bij deze patiënte was na 7 maanden het γ -globulinegehalte nog niet tot geheel normale waarden teruggekeerd, terwijl haar bezinkingssnelheid na 3 maanden practisch normaal was geworden.

Geholpen door de omstandigheden, waarin wij deze patiënte leerden kennen, was voor ons het stellen van de diagnose niet moeilijk. Het is echter waarschijnlijk, dat, ware de patiënte met haar vage klachten bij een niets vermoedende medicus terecht gekomen, de diagnose lymphopathia venerea in dit geval niet zou zijn gesteld. Deze patiënte is m.i. dan ook een typisch voorbeeld dat het verklaarbaar maakt, waarom de statistiek waarschijnlijk ten onrechte uitwijst, dat de ziekte van NICOLAS-FAVRE bij de man zoveel frequenter zou voorkomen dan bij de vrouw, en waarom de statistiek voor wat betreft het z.g. genito-rectale symptomencomplex tot een omgekeerde conclusie komt.

In overeenstemming met de gegevens uit de literatuur werd dus ook in onze drie gevallen een sterke hypergammaglobulinaemie vastgesteld en om nu uit te maken, welke waarde aan dit a-specifieke symptoom voor de differentiële diagnostiek kan worden toegekend, dienen we op de eerste plaats na te gaan, hoe het gedrag van deze proteïne fractie is, bij het ulcus molle, bij de lues I met secundaire infectie in het primair affect en bij de banale lymphadenitis in de inguinale streek.

In tegenstelling met de lymphopathia venerea zijn in de literatuur nauwelijks enige mededelingen te vinden over veranderingen in het eiwitspectrum bij het ulcus molle.

ALIBEKOV (1938) vond bij 61 gevallen de bezinkingssnelheid der rode bloedlichaampjes in 36 gevallen normaal, in de overige gevallen licht verhoogd, van 15—30 in het eerste uur volgens Westergren.

COMBES (1946) deelt mede, dat hij bij 40 gevallen van ulcera mollia de formolgereactie steeds negatief bevond en in overeenstemming daarmee vond hij het albumine/globuline quotiënt normaal.

Wij kunnen hier uit afleiden, dat had hij de Ca.F.G. reactie verricht, hij in ieder geval waarden lager dan 7 buisjes zou hebben gevonden.

Uit eigen onderzoek kunnen de volgende gevallen van ulcus molle worden medegedeeld.

	Ca.F.G.R. (aantal buisjes)	B.S.
Pat. H. 4 weken geleden ulcera aan penis. Thans geperforeerde bubo. Freireactie neg. R. van ITO-REENSTIERNA pos. Serologische luesreacties neg.	1	15

Pat. K.	kreeg 4 dagen na coïtus ulcus penis. Thans ulcererende lieslymphklier. FREI reactie neg. R. van ITO-REENSTIERNA pos. Serologische luesreacties neg.	0	16
Mej. B.	ulcera mollia aan uitw. genitaliën FREI reactie neg. R. van ITO-REENSTIERNA pos. Serologische luesreacties negatief	2½ na 14 dagen 2½ 1 week later 2¾	35

In al deze drie gevallen reageerde de ziekte gunstig op sulfathiazol.

De volgende patiënten hadden eveneens verschijnselen van de kant der inguinaalklieren, die de diff. diagnose met de lymphopathia venerea noodzakelijk maakten.

		Ca.F.G.R. (aantal buisjes)	B.S.
Pat. Kl.	seropositieve lues I sinds 3 weken prim. affect., lymphadenitis en perilymphadenitis ing. met roodheid der bedekkende huid. Deze klierandoening bestaat vlg. patiënt langer dan het prim. affect. R. van FREI neg. R. van I. R. neg.	1	15
Pat. B.	seropositieve lues I. Infectie 7 weken geleden. Sinds 14 dagen prim. affect. Pijnlijke lymphadenitis en peri-lymphadenitis ing.	2½	30
Pat. Ba.	seropositieve lues I. Infectie 8 weken geleden. Sinds 3 weken prim. affect. Pijnlijke lymphadenitis en perilymphadenitis ing. Reactie van FREI neg. Reactie van I-R neg.	3 na 6 weken 0	15 7
Pat. de G.	seropositieve lues I. groot fluctuerend klierpakket in R ingui- naalstreek. Reactie van FREI neg.	3 na 6 weken 0	31 12
Pat. J.	Sinds 4 weken bestaande subacute banale lymphadenitis inguinalis na een secundair geïnfecteerd eczeem aan been.	3	19

De geringe verhogingen in het γ -globulinegehalte bij deze patiënten is in het licht van het in voorafgaande hoofdstukken over deze proteïne fractie geschrevene,

verklaarbaar, zij bereikte echter niet die hoogte, die wij bij onze patiënten met lymphopathia venerea aantreffen.

Uit dit weliswaar geringe aantal patiënten, die konden worden onderzocht en uit de uit de literatuur verzamelde gegevens, meen ik de volgende conclusies te mogen trekken voor wat betreft de hypergammaglobulinaemie bij de lymphopathia venerea.

1. *De lymphopathia venerea gaat vrijwel steeds met een zeer sterke hypergammaglobulinaemie gepaard. Naast een verschijnsel van de ernst van de infectie is dit vermoedelijk een bewijs van een krachtige afweerreactie van het organisme (antistoffen).*
2. *Evenals altijd is de hypergammaglobulinaemie ook hier een volkomen a-specifiek verschijnsel, dat niet alleen kwalitatief maar ook quantitatief moet worden beoordeeld in verband met de overige uit anamnese en onderzoek verkregen gegevens.*
3. *Een sterke hypergammaglobulinaemie of een gematigde, die in de volgende weken snel stijgt en daarbij een hoogte van 6 of meer buisjes in de Ca.F.G. reactie (verdunding 75/100 en hoger) bereikt, kan een belangrijke steun zijn voor de diagnose en bij de differentiële diagnose.*
4. *De hypergammaglobulinaemie is een waardevol verschijnsel, om bij het vinden van een positieve reactie van FREI, de activiteit van het proces te beoordelen.*

De Ca.F.G. reactie kan dus de specifieke reactie van FREI geenszins vervangen, maar vult deze wel op gelukkige wijze aan.

5. *Het quantitatief vervolgen van de hypergammaglobulinaemie geeft het beloop van het proces goed weer. Het min of meer steil dalen der curve kan mogelijk als een maatstaf gelden voor de doeltreffendheid der ingestelde therapie.*
6. *Voor de bezinkingssnelheid der rode bloedlichaampjes kan hetzelfde gelden als voor de hypergammaglobulinaemie werd opgemerkt. Het verloop der curve is hierbij echter grilliger, terwijl zij hoogten bereikt, die veel algemener voorkomen in de pathologie dan de hier bereikte waarden voor de γ -globuline-vermeerdering.*

De bezinkingssnelheid is daardoor bij de lymphopathia venerea veel minder „specifiek”.

7. *De laatste resten der hypergammaglobulinaemie bleken bij de lymphopathia venerea in de onderzochte gevallen zeer hardnekkig, veel hardnekkiger bijvoorbeeld, dan zulks bij de lues meestal werd gevonden.*

In hoeverre uit deze persisterende hypergammaglobulinaemie conclusies mogen worden getrokken omtrent het al of niet ingetreden zijn van een biologische genezing en of hierin een argument mag worden gezien voor een eventueel nog aanwezig zijn van het virus, is bij deze korte en weinig uitgebreide ervaring niet aan te geven.

Gevallen in de literatuur vermeld bewijzen, dat werkelijk chronisch actieve processen van de ziekte van NICOLAS FAVRE hun hypergammaglobulinaemie gedurende jaren behouden.

In het laatste artikel dat FREI (1943) voor zijn dood schreef en dat gewijd was aan de bestrijding van de lymphopathia venerea zegt hij:

„Whether persistence of the skin- and serumreactions after clinical recovery from lymphopathia venerea is due to persistence of the virus is a question which has not been answered beyond doubt and which therefore must be subjected to further investigation.

Investigation should also be made to determine whether all positive reactions to cutaneous and complement fixation tests should be considered as carriers or potential spreaders of the virus".

Wanneer FREI deze vragen meent te moeten stellen voor zijn huidtest, dan is m.i. deze vraag nog meer op zijn plaats bij het vinden van een persisterende hypergammaglobulinaemie geruime tijd na klinische genezing.

HOOFDSTUK XX

LUPUS ERYTHEMATODES ACUTUS DISSEMINATUS

A. *Over het wezen en de symptomen van dit syndroom.*

Dit ziektebeeld werd door KAPOSI (1872) voor het eerst beschreven en aangeduid als „erysipelas perstans faciei”. Het werd door hem als een acute vorm van de chronische discoïde lupus erythematodes opgevat. Later treft men in de literatuur onder verschillende benamingen ziektebeelden aan, die met de L.e.a.d. moeten worden geïdentificeerd. Zo beschrijft OSLER (1895) als „visceral erythema group” een ziektebeeld, dat hij voor een viscerale complicatie bij het erythema exudativum multiforme houdt. LIBMAN en SACKS (1924) beschrijven een door hen reeds in 1911 waargenomen syndroom, bestaande uit een „atypical verrucous endocarditis” met erytheem aan het gelaat.

Tegenwoordig kent men de L.e.a.d. als een goed gekarakteriseerde klinisch-morphologische eenheid, waarin deze en verschillende vroeger beschreven syndromen moeten worden ondergebracht, wijl zij hun afzonderlijk karakter ten onrechte ontleenden aan het feit, dat een bepaald symptoom bijzonder op de voorgrond trad.

De benaming L.e.a.d. geeft slechts een van de kenmerkende symptomen weer, namelijk de verschijnselen van de kant van de huid, die weliswaar in de meerderheid van de gevallen aanwezig zijn, maar ook kunnen ontbreken.

De symptomen dezer ziekte zijn tot drie categorieën terug te brengen:

1. de huidverschijnselen, in typische gevallen bestaande uit erysipelas-achtige, vrij scherp begrensde, oedemateuse erythemen van diep rode kleur met cyanotische bijtint. De afwijkingen zijn meestal gelocaliseerd in het gelaat (vlindervorm over neusrug en op wangen), de nek, het coeur en de handen. Zij kunnen ook elders voorkomen. Bij deze oedemateuse erythemen komt vaak min of meer exsudatie tot stand, welke tot blaar- en korstvorming kan leiden. Deze exsudatie en blaasvorming kunnen het ziektebeeld zo beheersen, dat men aan pemphigus gaat denken. In deze gevallen spreekt men van het „syndroom van SENEAR-USHER” dat veelal tot de L.e.a.d. wordt gerekend en dat men dan als „lupus erythematodes acutus pemphigoides” zou kunnen omschrijven. Anderen rekenen het tot de pemphigus en spreken van pemphigus erythematoides.

Atrophie, zoals wij die bij de chronische discoïde vorm van de lupus erythematodes kennen, komt bij de acute gedissemineerde vorm niet voor. Indien de huidlaesies genezen, doen zij dit meestal met het achterlaten van een hyperpigmentatie.

2. Algemene verschijnselen als septische temperatuur, algemene malaise, vermagering, nausea, e.a.
3. Een grote verscheidenheid van symptomen van de kant der inwendige or-

ganen, welke aandoeningen alle gemeen hebben, dat hun patholoog-anatomisch substraat bestaat uit een aandoening der kleine en allerkleinste arteriën. Zo zien we vaak verschijnselen van de kant van de nieren (albuminurie, erythrocyten en korrelcilinders), van de ingewanden (diarrhoeën), de gewrichten arthralgieën, polyarthritits), endocard (endocarditis), sereuze vliezen (pleuritis) en lymphklierzwellings.

Het verband van dit ziektebeeld met de chronische ziekte van dezelfde naam is meestal allerminst duidelijk, maar er zijn toch onbetwistbare gevallen beschreven van de chronische discoïde vorm, die in de acute gedissemineerde vorm overgingen en die door EHRMANN als lupus erythematodes cum exacerbatione acuta worden aangeduid. Daarnaast echter is de meest voorkomende vorm de lupus erythematodes acutus d'emblée, die zonder voorafgaande verschijnselen ontstaat.

Tot de factoren, die de chronische discoïde vorm in de acute zouden kunnen doen overgaan, rekent men o.a. sterke zonbestraling en goudtherapie.

De L.e.a.d. komt bij vrouwen ongeveer vier keer zo vaak als bij mannen voor. Wat betreft de leeftijd ziet men haar meestal in het tweede en derde decennium.

De ziekteduur varieert van enige weken tot 5 jaar, de mortaliteit is zeer hoog en wordt opgegeven tot 90 % en meer. Die vormen, welke uit de chronische lupus erythematodes zijn voortgekomen zijn in den regel goedaardiger.

Het klassieke verloop der ziekte is, dat remissies afwisselen met exacerbaties. Patiënten die het ene ogenblik in wanhopige toestand schijnen te verkeren, vertonen vaak weer periodes van verregaande beterschap, die echter meestal slechts van tijdelijke aard blijken te zijn.

Omtrent de *aetiologie* van de L.e.a.d. bestaat geen zekerheid.

Een vroegere, in hoofdzaak Duitse school, stelde de tuberkelbaci aansprakelijk, voornamelijk uit Engelse bronnen komt de opvatting van de ziekte als een sepsis (streptokokken). In de overgrote meerderheid der gevallen bleven echter de bloedcultures steriel en in de enkele gevallen, die gepubliceerd zijn, waarin men er inderdaad in slaagde bacteriën uit het bloed te kweken, bestond waarschijnlijk een prae-mortale bacterie-invasie in de circulatie, welke met het wezen der ziekte niets te maken had. Steeds meer komt men in de laatste jaren tot de, in hoofdzaak van Amerikaanse zijde geïnspireerde opvatting, dat men te maken heeft met een allergisch phenomeen, een allergisch-hyperergische reactie van gesensibiliseerde individuen, welke overgevoeligheid vermoedelijk bestaat t.o.v. *een grote variëteit van antigenen*.

Deze allergenen zijn vermoedelijk meestal van hetero-endogenen aard, bijvoorbeeld van bacteriële oorsprong als tuberculotoxinen, streptocokkotoxinen enz. Inderdaad zijn vele gevallen beschreven, waarin focale infectiehaarden werden opgespoord en waarbij uitroeijing daarvan het ziekteverloop duidelijk beïnvloedde.

Het is echter niet onwaarschijnlijk dat ook auto-endogene-allergenen (o.a. stofwisselingsproducten) en exogene allergenen (o.a. geneesmiddelen) de ziekte kunnen veroorzaken.

In verband met het laatste zij bijvoorbeeld gewezen op de publicatie van HOFMAN (1945) betreffende een geval van verkregen overgevoeligheid t.o.v. sulfadiazine, dat onder het beeld van een L.e.a.d. verliep.

FOX (1943) beschreef een geval, waarin L.e.a.d. volgde in aansluiting aan een ernstige vorm van serumziekte na toediening van anti-tetanusserum.

BAUER en ARNDAL (1946) publiceerden een geval van L.e.a.d. met endocarditis (LIBMAN-SACKS) na sulfathiazolbehandeling van de ziekte van REITER.

De opvatting als zou de L.e.a.d. een heftige allergische reactie zijn bij gesensi-

biliseerde personen, brengt haar nader tot een ziekte als de polyarthritis rheumatica, waarmede zij klinisch vaak eveneens een grote gelijkenis pleegt te vertonen (arthritis, polyserositis, endocarditis, hoge temperatuur met profuus zweten, neiging tot recidiveren). Immers ook deze ziekte wordt tegenwoordig vrij algemeen opgevat als een gevolg van sensibilisatie t.o.v. de antigenen van haemolytische streptocokken of eventueel t.o.v. een secundair antigeen, hetwelk een complex is van producten afkomstig van dit micro-organisme en zijn gastheer. Wij weten of vermoeden, dat verschillende dermatologische ziektebeelden op een dergelijke wijze tot stand kunnen komen.

Een duidelijk voorbeeld hebben wij in het erythema nodosum, waarvan wel zeker is, dat het kan ontstaan als allergische reactie op antigenen, ontstaande na besmetting zowel met tuberkelbacillen als met haemolytische streptocokken, schimmels, filtreerbare vira enz. Ook het erythema exsudativum multiforme, de periarteriitis nodosa, de ziekte van WEBER-CHRISTIAN en misschien een gehele reeks van andere dermatosen komen wellicht op een analoge wijze tot stand. Wij moeten er rekening mee houden, dat verschillende ziektebeelden, die morphologische eenheden zijn, kunnen ontstaan als reactie op zeer uiteenlopende noxen.

Het is m.i. zeer de vraag, of in bovengenoemde gevallen, waarin de L.e.a.d. optrad in aansluiting aan de toediening van sulfapraeparaten deze therapeutica zelf het directe en eigenlijke allergeen zijn. Het zou immers mogelijk zijn, dat zij slechts indirect verantwoordelijk waren door hun uitwerking op een of andere bacteriële focus en zij een vrijkomen van een golf van bacteriële antigenen zouden bewerkstelligen. In zijn uitwerking zouden we dit mechanisme dan moeten vergelijken met de reactie van HERXHEIMER bij de lues of het kunnen beschouwen naar analogie van de nadelige invloed, die kan uitgaan van het opruimen van focale haarden op de hier ter sprake zijnde groep van syndromen. Zo zijn de gevaren van een bruusk opruimen van infectiehaarden, bijvoorbeeld aan de tanden, bij de L.e.a.d. herhaaldelijk beschreven, zo waarschuwt men bij de polyarthritis rheumatica tegen een eventueel wenselijk geachte tonsillectomie, alvorens het ziekteproces geheel tot rust is gekomen, zo beschrijft men erythema-nodosum-achtige reacties bij de ziekte van NICOLAS-FAVRE na incisie van de veretterende lymphklieren, na röntgenbestraling daarvan en zien we ze bij die ziekte ook herhaaldelijk na het toedienen van sulfapraeparaten.

Het is niet onmogelijk dat hormonale invloeden een rol spelen bij het ontstaan van die constitutionele factoren, die het ontstaan van deze toestand van sensibilisatie bij de L.e.a.d. in de hand werken en de aard van de daaruit voortvloeiende allergische reactiewijze mede bepalen. De voorkeur voor de L.e.a.d. voor het vrouwelijk geslacht en het daarbij uitsluitend voorkomen in de periode tussen de puberteit en de menopauze zouden daarop kunnen wijzen. Dergelijke invloeden zouden, naar verschillende onderzoekers menen, ook een verklaring zijn voor het feit, dat bijvoorbeeld de polyarthritis rheumatica acuta na de puberteit minder pleegt voor te komen, terwijl personen, die neiging hebben tot een hyperfunctie van de schildklier over het algemeen een grotere vatbaarheid voor rheuma zouden bezitten.

Tenslotte wordt bij de L.e.a.d., voor wat betreft de aetiologie, steeds weer gewezen op de invloed van actinische prikkels en zeker is, dat de ziekte herhaaldelijk manifest wordt of exacerbaties vertoont, nadat de patiënt is blootgesteld geweest aan intensieve bestraling door de zon of andere ultra-violet lichtbronnen. Vermoedelijk is deze lichtovergevoeligheid echter meer een symptoom der ziekte dan wel van aetiologisch belang.

Het shock-weefsel van de antigeen-antistofreacties bij de L.e.a.d. zou zijn de

wanden van de allerkleinste arterieën en wel hoofdzakelijk het collagene bindweefsel in deze wand. Alle viscerele verschijnselen kunnen hiermede verklaard worden en hun localisatie is afhankelijk van verschillen in anatomische verdeling dezer allergische bloedvatontstekingen bij de diverse gevallen van L.e.a.d.

Het is niet zonder reden, dat ik enigszins breder heb uitgeweid over de nieuwere opvattingen omtrent de aetiologie van de L.e.a.d., maar omdat ik meen dat deze in nauw verband kunnen worden gebracht met de thans te noemen verschijnselen van het bloed.

Allereerst zijn daar, als voor de ziekte karakteristieke symptomen: de leucopenie, of althans de afwezigheid van een leucocytose, die de overige verschijnselen der ziekte zouden doen verwachten, de thrombopenie en een matige anemie. Deze verschijnselen wijzen op een verminderde beenmergfunctie. Er is echter nog een ander verschijnsel waarop de laatste jaren enkele malen de aandacht is gevestigd en wel de sterke *hyperglobulinaemie*.

B. *Het eiwitspectrum.*

TAUSSIG (1942) stelde deze vast bij drie gevallen van L.e.a.d. welke hij kon observeren. Hij vond het euglobulinegehalte van het serum duidelijk verhoogd en bracht dit naar voren als een nieuw verschijnsel, dat vrijwel steeds aanwezig zou zijn en dat van waarde zou zijn voor de differentiële diagnostiek aangezien het, althans naar TAUSSIG beweert, afwezig zou zijn bij die ziektebeelden, waarmede de L.e.a.d. vaak zou worden verward.

COBURN (1943) c.s. vonden in 30 gevallen van L.e.a.d. steeds een zeer sterke verhoging van de bezinkingssnelheid der rode bloedlichaampjes en duidelijke veranderingen in het eiwitspectrum. Het totaal-proteïnegehalte bleek normaal, het albuminegehalte verlaagd, het globulinegehalte verhoogd. Dit laatste bleek te berusten op toename van het euglobuline. Bij twee dezer patiënten onderzochten zij ook het bloed electrophoretisch, waarbij een sterk verhoogd γ -globulinegehalte bleek te bestaan.

CLUXTON en medewerkers (1943) vermelden vier gevallen van L.e.a.d., in drie daarvan werd het eiwitspectrum bepaald. Bij twee patiënten werd een duidelijke hyperglobulinaemie (resp. 47 en 46 gr/L HOWE) gevonden. Geheel in overeenstemming hiermede vermeldt CLUXTON ook het vinden van een sterk positieve formogelreactie in deze gevallen.

In het bovengenoemde geval van BAUER (1946) was het globulinegehalte 48 gr/L.

ANDREWS (1946) noemt in zijn leerboek de hyperglobulinaemie dan ook reeds onder de symptomen der ziekte.

Het lijkt mij op gronden, die in hoofdstuk XVIII werden uiteengezet goed verantwoord, verband aan te nemen tussen in de literatuur vermelde bevindingen betreffende het eiwitspectrum en het feit, dat bij de L.e.a.d. door verschillende onderzoekers a-specifiek positieve serologische luesreacties werden opgemerkt. Melding hiervan maken o.a. GINZLER en FOX (1940), COBURN (1943) en PILLOW (1945). CLUXTON (1943).

C. *Beschrijving en resultaten van onderzoek naar de serumeiwitverhoudingen in twee waargenomen gevallen.*

In de loop van het onderhavige onderzoek, was ik in de gelegenheid twee

gevallen van L.e.a.d. te bestuderen. De serumeiwitverhoudingen werden met de door mij gebruikte globulinereacties geregeld gevolgd. Bovendien konden van elk der patiënten twee electrophoresediagrammen worden vervaardigd, terwijl in het laboratorium der interne kliniek enige eiwitspectra voor mij werden gemaakt.

Geval I: man Sp. 25 jaar. Patiënt werd 15 Oct. 1946 in de kliniek opgenomen.

Anamnese: Patiënt kreeg in Juli „rode plekken en zweren” in het gelaat, verder op handruggen en ter hoogte van het bovendee van het sternum eveneens „rode vlekken”. Hij voelde zich bovendien moe, lusteloos en nu en dan koortsig.

Tot September werkte hij echter door. Toen kreeg hij hoge koorts met heftig zweten. Hij had daarbij veel pijn in de extremiteiten, vooral in de gewrichten o.a. van handen, knieën, schouders en tenen. De haren vielen uit. Patiënt vermagerde snel, had steeds diarrhoe en kon niet eten.

Vroegere ziekten en familieanamnese: geen bijzonderheden.

Status bij opname:

Patiënt maakt een zeer zieke indruk, ligt passief te bed en is zeer pijnlijk bij de minste beweging.

Huid: op het voorhoofd, wangen, oren en kin vlekkig erytheem met hyperkeratose en zeer adhaerente schilfering. Klein vlekkige pigmentaties en depigmentaties.

Op handruggen en dorsale vingerzijde en op coeur vlekkige pigmentaties en gering erytheem.

Nieren: urine: albumine zwak positief, sediment enkele erythrocyten en leucocyten per gezichtsveld, hyaline en korrelcilindrs.

Concentratieproef 1013, Urea-clearance 51.

Longen: beiderzijds achter onder crepiterende rhonchi. Röntgenonderzoek: verbrede hilus. Stuwings-tekening.

Hart: Pols 120/min. irregulair. Dyspnoe.

Ictus 4e intercostaalruimte in voorste axillairlijn.

Zuivere tonen. P2>A2. E.C.G.: ernstige myocardbeschadiging.

Lymphklieren: iets pijnlijke klierzwellingen in oksel en beide liezen.

Abdomen: milt en lever niet palpabel. Enige malen per dag diarrhoe.

Gewrichten: poly-articulaire gewrichtspijnen bij actieve en passieve beweging, zwelling van het R. polsgewicht.

Temperatuur: Remitterende koorts met toppen tot 39 graden.

Bloed: Hb 70 %. Erythrocyten 3400000. Thrombocyten normaal aantal.

Leucocyten 5100, eos. 5 %, bas. 0 %, st. 3 %, segm. 68 %, lymph. 14 %, monoc. 9 %. Geen infectieus bloedbeeld.

B.S. 95/128.

WaR 10/10 Kahn neg. (!)

Bloedculture steriel.

Omtrent de serumeiwitverhoudingen zij hier slechts medegedeeld dat een excessieve hypergammaglobulinaemie bestond. Deze gegevens worden later apart besproken.

Samenvattend kunnen we dus zeggen, dat bij deze zwaar zieke patiënt naast huidverschijnselen, die beoordeeld naar hun aard en naar hun localisatie zeer verdacht waren voor L.e.a.d., een grote verscheidenheid aan symptomen bestond, die alle de diagnose bevestigden.

Therapie en beloop:

De behandeling werd begonnen met nicotinezuur, waarvan geen enkel nuttig effect werd gezien. Patiënt kreeg daarop een penicillinekuur, 4400000 E, in 14 dagen. Enige gunstige invloed hiervan werd niet waargenomen. Enige tijd later werd de pennicillinekuur herhaald met 4800000 E in 6 dagen, wat evenmin resultaat gaf.

Intussen was de toestand van patiënt aan sterke wisselingen onderhevig. Betere perioden wisselden af met perioden, dat de toestand hopeloos scheen en ieder ogenblik met letale afloop moest worden rekening gehouden. Patiënt kreeg ook enkele bloedtransfusies. In Januari werd gedurende enige weken 6 gr. salicylas natricus per dag gegeven. In de loop van een week daalde de temperatuur tot normaal en voor het eerst maakte de patiënt een periode zonder koorts door. Deze salicyltoediening werd na een maand herhaald, toen de temperatuur weer was opgelopen. Wederom zakte toen de temperatuur om voor de rest van zijn verblijf in het ziekenhuis normaal te blijven. Eind Januari was ook een sterke verbetering in de algemene toestand van de patiënt voor het eerst waarneembaar, welke geleidelijk toenam tot hij in Mei, 5 maanden na de opname, werd ontslagen. Patiënt had toen een ware metamorphose doorgemaakt. Hij was aanzienlijk in gewicht toegenomen en voelde zich subjectief voortreffelijk.

Van de huidverschijnselen waren nog slechts pigmentaties over, de temperatuur was sinds enige maanden normaal en reageerde ook niet op mobilisatie. De verschijnselen van de kant der nieren, die tijdens het gehele verloop sterk wisselden waren zeer verbeterd. De urea-clearance was in Januari tot 100 gestegen, in Mei 83. De urine vertoonde bij ontslag nog een spoor eiwit met soms enkele erythrocyten per gezichtsveld. Bloeddruk normaal.

Aan de pulmonen waren bij ontslag geen afwijkingen meer. Aan het cor was in het E.C.G. geen myocardbeschadiging meer aantoonbaar. Wel was de pols nog licht versneld maar regelmatig. De cor-tonen zuiver.

De gewrichtsklachten waren sinds enige maanden verdwenen, eveneens de diarrhoe. De eetlust was uitstekend.

Het aantal leucocyten, dat gedurende de geheele ziekteduur lager bleef dan men in verband met de overige verschijnselen zou verwachten, (het kwam nimmer boven de 8000) was normaal. Ook de verdeling der verschillende witte bloedlichaampjes kwam na een periode van relatieve lymphocytose in Maart, tot geheel normale verhoudingen. De anaemie had zich hersteld.

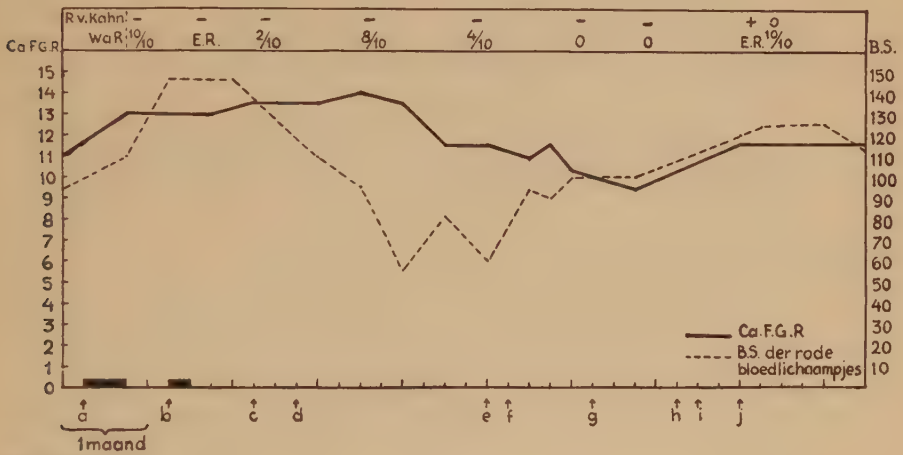
Nadat patiënt in Mei uit het ziekenhuis ontslagen was, ging de eerste 4 weken thuis alles goed. Patiënt leefde rustig, maar wandelde toch geregeld en alles scheen erop te wijzen, dat de reconvalescentie zich ongestoord voortzette, totdat hij na 6 weken plotseling weer ziek werd met hoge koorts, pijn in de R zijde, waar zich een pleura-exsudaat ontwikkelde. Verder klaagde hij weer over gewrichtspijnen, zijn polsen waren opgezet. Op het gezicht en in de hals en nek vertoonden zich nieuwe erythemen met geringe schilfering en hyperkeratose. Geleidelijk verergerden ook de overige, bovenvermelde verschijnselen van hart, nieren enz. weer.

We hadden dus te doen met een patiënt, die in zwaar zieke toestand in het ziekenhuis werd opgenomen en waar op grond van typische huidverschijnselen en zeer verspreide viscerale aandoeningen de diagnose moest gesteld worden op *Lupus erythematodes acutus d'emblée*.

Nadat hij in de eerste maanden steeds slechter werd, trad tenslotte, al of niet beïnvloed door de therapie, een zodanige verbetering in, dat hij na 5 maanden verpleging in zeer bevredigende toestand kon worden ontslagen.

Zes weken na zijn ontslag trad echter plotseling een exacerbatie op, welke hem in enige dagen tijd het gehele gewonnen terrein weer deed verliezen, welke toestand bij het afsluiten van dit onderzoek nog voortduurt.

Grafiek X geeft een beeld van het verloop der hypergammaglobulinaemie gedurende deze 9 maanden lange observatieperiode. Ook de waarden voor de verschillende fracties bij volledige eiwitspectrumbepalingen zijn in de toelichting vermeld.



GRAFIEK X.

Deze grafiek toont het beloop van de hypergammaglobulinaemie en de bezinkings-snelheid der erythrocyten in een geval van *lupus erythematodes acutus disseminatus*, dat gedurende 9 maanden kon worden geobserveerd.

Toelichting:

- penicilline 4 400 000 E in 14 dagen.
- 2e penicillinekuur, 4 800 000 E in 6 dagen. De toestand van patiënt is steeds achteruitgaande.
- eiwitspectrum:

HOWE alb. 32,2	glob. 51,8	gr/L
MAJOOR alb. 19,6	ps. glob. 20,4	euglob. 44,0 gr/L

 Salicylas natrius 6 gr/d.
- begin van koortsvrije periode, afgezien van enkele topjes tot 38 gr.
- eiwitspectrum

HOWE alb. 42,0	glob. 37,2	gr/L
MAJOOR alb. 32,7	ps. glob. 16,0	euglob. 30,5 gr/L
Electrophorese alb. 29,1	α -glob. 4,1, β -glob. 7,2, γ -glob. 38,7	gr/L

 Gedurende een week weer hoge temperatuur, hervatting van de salicyltherapie.
- koorts verdwenen, verder tot ontslag uit het ziekenhuis normale temperatuur. Steeds beter wordende algemene toestand.
- ontslag uit het ziekenhuis in zeer goede toestand.
- Zich voortzettende reconvalescentie.
- acute exacerbatie.
- eiwitspectrum

HOWE alb. 30,0	glob. 51,0	gr/L
MAJOOR alb. 15,0	ps. glob. 26,0	euglob. 40,0 gr/L
Electrophorese alb. 22,9	α -glob. 6,8, β -glob. 6,4, γ -glob. 44,9	gr/L

Opvallend is in deze curve, het slechts flauw aangeduid zijn van een daling in het γ -globulinegehalte tijdens de verregaande klinische remissie waarin patiënt uit het ziekenhuis kon worden ontslagen (zie toelichting).

Herhaalde toepassing van hoge dosis penicilline bleek het curveverloop niet te beïnvloeden.

Men lette tevens op het gedrag der a-specifiek positieve serologische lues-reacties tijdens het verloop.

Geval II: Mej. B. Kwam in Juni 1947 op de polikliniek.

Anamnese: Zij was vroeger nooit ziek geweest, maar sinds een half jaar voelde zij zich niet geheel goed. In Januari merkte zij „rode vlekjes” op onder beide ogen en tegelijkertijd kreeg zij in de omgeving van het nagelbed aan verschillende vingers enkele blaren en erosies. Nu en dan had zij gewrichtspijnen, vooral in de polsen en schoudergewrichten, soms waren de polsen daarbij dik en opzet. 's Nachts zweette zij zeer veel. Koorts werd door haar nooit opgenomen. Van tijd tot tijd had zij hartkloppingen. Intussen vermagerde zij en van half Februari tot half Maart bleef zij in bed omdat zij „op was van de zenuwen”.

Ongeveer een maand geleden had zij langdurig in de zon gezeten. De huidsymptomen waren daarop plotseling zeer toegenomen.

Vroegere ziekten en familieanamnese geen bijzonderheden.

Status bij opname:

Jonge vrouw in goede voedingstoestand. Zij maakt geen zieke indruk.

Huid: Op neusrug en aangrenzend gedeelte van wangen een vlistervormig erytheem, eveneens op voorhoofd en op de kin. Het erytheem heeft een dieprode kleur met cyanotische bijtint, het is vrij scherp begrensd, gedeeltelijk hyperkeratotisch en schilferend, gedeeltelijk exudatief met crustae. Aan de randen is een duidelijke hyperpigmentatie waarneembaar. Op en in de omgeving van de aangedane huidgedeelten bevinden zich wijde huidporiën.

Aan de handen, voornamelijk aan buig- en strekzijde der vingers en de handpalmen kleinere en grotere blaren, met troebele inhoud. De blaren zijn voor een groot deel opengegaan, waardoor erosies en lamelleuse schilfering zijn overgebleven.

Lymphklieren: Submandibulair duidelijk vergrote, niet pijnlijke lymphklierzwelling.

Cor: Een onconstante lichte systolische soufflé aan alle ostia.

Milt: werd bij percussie aan de grote kant bevonden.

Hepar: niet vergroot.

Temperatuur: remitterend met toppen tot 39.3.

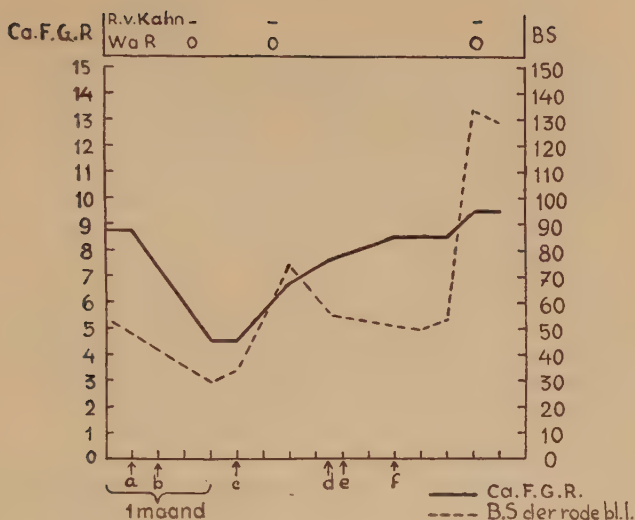
Urine: alb. spoor. Sed. 2 erythrocyten en enkele leucocyten per gezichtsveld, geen cylinders.

Bloed: Hb. 75 % Erythrocyten 3 000 000.

Leucocyten 6000 eos. 1 %, segm. 44 %, lymph. 53 %, monoc. 2 %.

R. van Wassermann: neg. R. van Kahn: neg.

Ook bij deze patiënte bestond een duidelijke hypergammaglobulinaemie.



GRAFIEK XI.

Deze grafiek toont het beloop van de hypergammaglobulinaemie en de bezinkings-snelheid der erythrocyten in een geval van lupus erythematodes acutus disseminatus, dat gedurende 3½ maand kon worden geobserveerd.

Toelichting:

- a. eiwitspectrum
 HOWE alb. 42,7 glob. 44,3 gr/L.
 MAJOOR alb. 26,2 ps. glob. 21,8 euglob. 39,0 gr/L.
 Electrophorese alb. 37,1 α -glob. 5,4, β -glob. 8,3 γ -glob. 36,2 gr/L.
- b. salicylas natricus 6 gr/d, daling van de temperatuur.
- c. eiwitspectrum
 HOWE alb. 32,0 glob. 33,0 gr/L.
 MAJOOR alb. 23,5 ps. glob. 14,5 euglob. 27,5 gr/L.
 Electrophorese alb. 22,2 α -glob. 8,3, β -glob. 6,7, γ -glob. 27,9 gr/L.
- d. salicyltoediening gestaakt, opnieuw stijgen van de temperatuur.
- e. pyramidon 3 gr/d. Daling van de temperatuur en verdwijnen van de arthritische verschijnselen.
- f. pyramidon gestaakt, stijging van de temperatuur.
- Afgezien van de symptomatische verbetering op de medicamenten, bleef de toestand van patiënte gedurende deze gehele periode stationnair.

Alvorens echter de serumeiwitten in hun gedrag en beloop aan een nadere bespreking te onderwerpen, willen we ook hier in het kort de verdere ziekte-geschiedenis van patiënte weergeven.

Patiënte werd tot op het moment van het afsluiten van dit proef-schrift, in totaal gedurende 3½ maand geobserveerd. In deze periode bleven haar huidverschijnselen vrijwel onveranderd. Zij waren door uitwendige therapie nauwelijks te beïnvloeden.

Inwendig werd de eerste maand salicylas natricus (6 gr. p. d.) beproefd. Dit gaf een duidelijke symptomatische verbetering o.a. daalde de temperatuur, welke gedurende weken niet meer boven de 38.2 kwam. Ook de gewrichtssymptomen bleven achterwege. Toen na 5 weken de toediening van salicylas natricus werd stopgezet, liep na enige dagen de koorts weer tot 39.3 op.

Daarop werd patiënte behandeld met hoge dosis pyramidon (3 gr. p. d.). Wederom zakte de temperatuur tot dagelijkse maxima van

37.6. Toen ook deze therapie werd onderbroken, reageerde patiënte hierop weer onmiddellijk met hoge temperatuur en arthritische verschijnselen. Afgezien van de dagen, waarop patiënte hoge koorts had, bleef haar subjectief welbevinden bewaard. Bij herhaald intern onderzoek kwamen geen nieuwe verschijnselen aan het licht. Het aantal leucocyten bleef doorgaans normaal tot licht verlaagd maar steeg bij enkele koortsperioden soms ook even boven de 10 000.

Haar urine bevatte van tijd tot tijd een geringe hoeveelheid eiwit met enkele erythrocyten en leucocyten en een spaarzame cylinder in het sediment.

In grafiek XI op blz. 141 vindt men het verloop der hypergammaglobulinaemie gedurende deze observatieperiode van Mej. B. In de daarbij gegeven toelichting vindt men tevens de waarden voor de verschillende eiwitfracties bij herhaalde electrophoretische en chemische eiwitspectrumbepaling.

Bij deze twee patiënten, lijdende aan de acute gedissemineerde vorm van lupus erythematodes werd dus een zeer sterke hypergammaglobulinaemie gevonden, die gedurende maanden met kleine fluctuaties aanwezig bleef.

Daarnaast werden een aantal patiënten met de chronische discoïde vorm onderzocht, waarbij geen of slechts zeer geringe afwijkingen in de serumeiwit-verhoudingen konden worden vastgesteld. Ook bij een patiënt lijdende aan chronische lupus erythematodes disseminatus, met zeer uitgebreide aandoeningen over een groot oppervlak van de romp en de extremiteiten werd de Ca.F.G.R. bij herhaling geheel negatief bevonden.

Resumerende kan worden opgemerkt, dat het onderzoek van bovengenoemde twee patiënten met lupus erythematodes acutus disseminatus tot de volgende opmerkingen aanleiding geeft:

1. *Hoewel hypergammaglobulinaemie een α -specifiek verschijnsel is, lijkt het bij de L.e.a.d. een intensiteit te bereiken, als bij andere ziekten zelden wordt aangetroffen. Daardoor kan, voor de diagnostiek van dit ziektebeeld, aan dit verschijnsel vermoedelijk een belangrijke betekenis worden toegekend.*
2. *Deze excessieve hypergammaglobulinaemie is vermoedelijk oorzaak voor de, bij dit ziektebeeld enige malen in de literatuur beschreven, en ook bij een mijner patiënten aanwezige, α -specifiek positieve serologische luesreacties.*
3. *De bij de L.e.a.d. als regel voorkomende grilligheid in het beloop der klinische verschijnselen, bemoeilijkt ons inzicht en oordeel omtrent de richting, die het ziekteproces neemt, de verregaande klinische remissies zouden ons ten onrechte de prognose gunstig doen stellen.*

Het verloop der γ -globulinecurve, zoals die met behulp van de Ca.F.G.R. kan worden verkregen, werd door dergelijke remissies nauwelijks beïnvloed en het γ -globulinegehalte zal mogelijk het ware ziekteverloop beter dan enig ander verschijnsel weerspiegelen.

Terloops zij hier nog het volgende opgemerkt.

Bij het electrophoretische onderzoek viel bij beide patiënten het lage β -globulinegehalte van het serum op.

Daarmede verband houdende bleek ook het cholesterinegehalte van het bloed steeds laag.

Deze verschijnselen worden op hun betekenis en waarde nader bestudeerd.

HOOFDSTUK XXI

KORTE VERMELDING VAN WAARNEMINGEN BIJ EEN AANTAL ANDERE ZIEKTEN OP DERMATO-VENERELOGISCH GEBIED

In dit hoofdstuk worden nog enige waarnemingen medegedeeld, die in dit onderzoek met eenvoudige reacties naar de serumeiwitverhoudingen werden gedaan en mogelijk niet zonder belang zijn.

De hier ter sprake komende ziekten werden echter in dit opzicht minder intensief bestudeerd dan de voorafgaande, zodat uit deze gegevens geen conclusies zullen worden getrokken.

Pemphigus vulgaris en dermatitis herpetiformis

Door verschillende onderzoekers is gewezen op afwijkingen in de serumeiwitverhoudingen bij lijders aan deze ziekten.

De nadruk valt daarbij meestal op de albuminefractie.

Bij deze ziekten, met name bij de pemphigus, ontstaat bij uitgebreide blaarvorming en daarop volgend belangrijk verlies aan beschuttende epidermis, een aanzienlijk verlies van proteïnerijk vocht.

PRAKKEN en BORST (1934, 1935) vonden bij twee patiënten met pemphigus een hypoproteïnaemie, welke bleek te berusten op een vermindering van de albuminefractie. Zij wezen er o.a. op, dat het feit, dat juist het klein-moleculaire albumine zo sterk verminderd was, zou kunnen wijzen op een beschadiging der capillairwanden.

BROCHNER (1938) trof bij enige gevallen van pemphigus foliaceus hypoproteïnaemie aan. Ook hier was het albuminegehalte verminderd. Uit zijn cijfers blijkt echter ook een geringe verhoging van het globulinegehalte te hebben bestaan.

MULVEHILL (1944) publiceerde een onderzoek, waarin hij eveneens wees op de hypalbuminaemie bij de pemphigus. In het globulinegehalte vond hij geen duidelijke afwijkingen.

STARCK (1946) die eveneens dezelfde afwijking in het eiwitspectrum van een aantal patiënten met pemphigus en dermatitis herpetiformis vaststelde, wees op het feit, dat door hypoproteïnaemie de colloïd-osmotische druk van het plasma vermindert en zijn vochtaantrekkend vermogen dus afneemt. Daardoor zou nieuwe blaarvorming in de hand worden gewerkt en patiënten met een ernstige pemphigus zouden zodoende in een vicieuze cirkel geraken.

Zij trok uit deze opvatting de voor de therapie logische conclusie en behandelde de eventueel optredende hypoproteïnaemie bij hare pemphigus-patiënten met plasma en bloedtransfusies. Meer dan symptomatische verbetering bereikte zij echter niet.

Volgens FERRARI (1934) zou bij de dermatitis herpetiformis een gewijzigd albumine-globulinequotiënt een veel voorkomend verschijnsel zijn, dat zou berusten op een toename van het globuline.

Enige patiënten met pemphigus vulgaris en dermatitis herpetiformis werden door mij onderzocht.

Van ieder volgen hier enige gegevens.

Mej. L. 72 jaar werd in Juli 1946 in de kliniek opgenomen met uitgebreide blaarvorming. De diagnose werd gesteld op pemphigus vulgaris. Zij werd o.a. met germanine behandeld en kon in September vrijwel genezen worden ontslagen.

De Ca.F.G.R. kon nog niet worden uitgevoerd, de bevindingen met de overige reacties waren aldus:

	R.v.M.S.	St.F.G.R.	B.S.
Bij opname	6 $\frac{1}{2}$	neg.	21
Bij ontslag	2	neg.	13

Naast een licht verhoogde bezinkingssnelheid bestond dus een positieve R. v. MANCKE SOMMER. Deze wees op een verhoogd γ -globulinegehalte, hoewel in dit geval albuminevermindering zeker ook een rol in de reactie zal hebben gespeeld.

In April 1947 werd zij voor de tweede maal opgenomen. Patiënte was in vrij goede doen bij opname, maar werd in de volgende maanden snel slechter en overleed.

Het beloop der reacties was toen aldus:

	Ca.F.G.R.	R.v.M.S.	B.S.
Bij opname	0	2	20
na 4 weken	4 $\frac{1}{2}$	3	58
na 8 weken	4 $\frac{1}{4}$	6	68

Terwijl dus bij opname geen afwijkingen in de serumeiwitverhoudingen werden gevonden, traden deze later, terwijl de patiënte klinisch veel slechter werd, wel op.

Eerst blijkbaar een hypergammaglobulinaemie, terwijl men uit het verloop der R.v.M.S. zou moeten besluiten, dat daarna ook hypalbuminaemie zich in sterkere mate deed gelden.

Dit laatste serum werd volledig op de serumeiwitten onderzocht.

Daarbij bleken de volgende afwijkingen te bestaan:

Totaaleiwit	: 64,5 gr/L			
MAJOOR	: alb. 21,5	ps. glob. 17,7		euglob. 26,3 gr/L
Electrophorese:	alb. 26,8	α -glob. 8,1	β -glob. 9,0	γ -glob. 21,1 gr/L
HOWE	: alb. 33,5	glob. 31,0		
Ca.F.G.R.	: 4 $\frac{1}{4}$			
R.v.M.S.	: 6			

Er was dus een matige hypalbuminaemie en een lichte verhoging van het γ -globuline- (en euglobuline)gehalte aanwezig.

Patiënt P. 69 jaar, werd in Mei '47 opgenomen met uitgebreide blaarvorming, vooral op de benen. Daarbij waren de laesies secundair geïnfecteerd. Patiënt verbeterde langzaam, kreeg in Juni nog een korte periode met koorts en werd einde Juli genezen ontslagen.

Bij deze patiënt was het verloop der verschillende reacties aldus:

		Ca.F.G.R.	R.v.M.S.	B.S.
Bij opname	datum 15/5	4	5	5
	16/6	5	5	24
	30/6	8½	7	40
	10/7	7	7	36
Kort voor ontslag	20/7	6	5	10

Het bloed op 30/6 werd ook electrophoretisch onderzocht.

De volledige gegevens omtrent het eiwitspectrum op die datum zijn:

Totaal proteïne 79 gr/L

Electrophorese: alb. 26,0 α -glob. 10,7 β -glob. 13,0 γ -glob. 29,3 gr/L

MAJOR: alb. 22,0 ps. glob. 21,0 euglob. 36,0 gr/L

HOWE: alb. 39,0 glob. 40,0 gr/L

Bij deze patiënt bestonden dus de veranderingen in de samenstelling der serum-eiwitten voornamelijk in een sterke hypergammaglobulinaemie, die ook, toen hij klinisch genezen was, hoewel in mindere mate, nog aanwezig bleek.

Mej. Sch., 65 jaar, werd met een vrij uitgebreide blaarvorming opgenomen. Zij ging snel achteruit en kon slechts éénmaal worden onderzocht. 14 dagen later overleed zij.

Bij haar werd gevonden:

Ca.F.G.R.	R.v.M.S.	B.S.
0	3	46

Bij deze patiënte bestond dus vermoedelijk wel een hypalbuminaemie, gezien de niet geheel normale R.v.M.S. bij een negatieve Ca.F.G.R. Vermeerdering van het γ -globulinegehalte was dus niet aanwezig. Mogelijk zal dit reeds hebben gewezen op een uitputtingstoestand van het afweermecanisme van het organisme.

Uit bovenstaande gevallen blijkt, dat bij de pemphigus vulgaris behalve een hypalbuminaemie ook soms een duidelijke hypergammaglobulinaemie voorkomt.

In hoeverre dit met het wezen der ziekte zelve verband houdt of mogelijk slechts zou moeten worden verklaard als een gevolg van secundaire infectie in de geërodeerde huid, kan ik niet uitmaken.

In twee gevallen van dermatitis herpetiformis werd een geringe hypergammaglobulinaemie waargenomen. (Ca.F.G.R. 2 en 3½).

Psoriasis.

Bij de ongecompliceerde gevallen werden met de Ca.F.G.R. geen afwijkingen gevonden.

Bij een geval van arthropathia psoriatica werd een sterke hypergammaglobulinaemie waargenomen (Ca.F.G.R. 7½) welke geen neiging vertoonde tot daling.

In een ander geval, met een erythrodermia psoriatica met lymphklierzwellings (réticulose lipomélanique van PAUTRIER) bestond een geringe, gedurende maanden onveranderd aanwezig blijvende hypergammaglobulinaemie. Ca.F.G.R. 3. Ook dit geval werd electrophoretisch bevestigd. Zie tabel 3 op blz. 44.

De ziekte van BESNIER-BOECK-SCHAUMANN.

Bij deze ziekte wordt hyperglobulinaemie in de leerboeken onder de regelmatig voorkomende verschijnselen beschreven.

Mijn eigen ervaring bij deze ziekte is gering. Vijf gevallen met huidverschijnselen werden door mij éénmaal onderzocht. Voor het merendeel waren het patiënten met zeer oude, weinig actieve aandoeningen. Bij geen der vijf patiënten was de Ca.F.G.R. negatief. Bij de patiënte, waar de ziekte ook klinisch de meest actieve indruk maakte, was de Ca.F.G.R. $5\frac{1}{2}$.

Het lijkt mij niet onwaarschijnlijk dat bij de ziekte van BOECK de Ca.F.G.R. gegevens kan verschaffen, die voor de diagnose een belangrijke steun kunnen zijn. Tijdens het beloop der ziekte zal de hyperglobulinaemie een indruk geven omtrent de activiteit en dit beloop weerspiegelen.

Gonorrhoe.

In ongecompliceerde gevallen was de Ca.FaG.R. negatief.

In één geval, met een reeds enige tijd bestaande arthritis gonorrhoeica werd een duidelijke hypergammaglobulinaemie waargenomen. (Ca.F.G.R. $5\frac{1}{2}$. Electrophorese zie tabel 3 blz. 46).

Ulcus molle.

Hierbij was de Ca.F.G.R. negatief of slechts zwak positief.

Enige gevallen werden in het hoofdstuk over de lymphopathia venerea bij de differentiële diagnostiek beschreven.

Huidtuberculose en tuberculiden.

Bij deze groep van aandoeningen werden slechts enige waarnemingen gedaan. Bij duidelijke actieve gevallen werd de Ca.F.G.R. verhoogd gevonden, hoewel dit aantal te gering was, om over de regelmaat van dit verschijnsel enig oordeel uit te spreken.

Het lijkt mij waarschijnlijk dat bij deze ziekteprocessen, evenals trouwens bij de tuberculose in het algemeen, de Ca.F.G.R. ons waardevolle inlichtingen zal kunnen verschaffen omtrent de activiteit van het proces en de loop die het neemt.

Eczeem.

Een aantal patiënten met enigszins uitgebreide eczemen werden met de in dit proefschrift toegepaste methodiek onderzocht.

In dit gecompliceerde gebied der dermatologie werd herhaaldelijk hypergammaglobulinaemie gevonden, vaak ontbrak zij ook geheel. De gegevens vertonen, oppervlakkig bezien, geen voor bepaalde vormen of uitbreidingen van eczeem in het oog vallende regelmaat.

Allerlei factoren, als secundaire infectie, uitgebreidheid der aandoening, duur der ziekte enz. zullen daarbij ook een rol spelen.

Het was echter wel opvallend dat de sterkere hypergammaglobulinaemiën hoofdzakelijk gevonden werden bij patiënten met een duidelijke allergische constitutie, met uitgebreide gedissemineerde chronische gelichenificeerde eczemen, die vaak jaren lang met korte intermissies bestonden. Vaak hadden deze patiënten „dauw-worm” in de anamnese of leden zij tevens aan asthma en andere allergische ziekten.

Het was echter niet zo, dat bij dit soort gevallen regelmatig een hypergammaglobulinaemie aanwezig bleek.

Tot het trekken van enige conclusie voel ik mij dan ook niet gerechtigd.

Framboesia tropica.

Merkwaardigerwijze kon ook een geval van framboesia tropica worden onderzocht.

De patiënt had een guldengroot vegeterend ulcus aan de elleboog. Hij kon gedurende 6 weken worden geobserveerd, terwijl hij een kuur onderging, zoals in onze kliniek ook voor de lues gebruikelijk is.

Het verloop der reacties was aldus:

	Ca.F.G.R.	R.v.M.S.	B.S.	WaR.	R.v.Kahn
bij 1e inj.	6½	6	38	10/10	st. pos.
bij 7e inj.	4	6	18	10/10	st. pos.
bij 14e inj.	4	6	9	10/10	st. pos.

Het optreden en verloop der hypergammaglobulinaemie zal bij deze ziekte, die met de syphilis zoveel punten van overeenkomst heeft, vermoedelijk aan de zelfde regels gebonden zijn, als voor deze laatste ziekte werden gevonden.

Lepra.

Acht patiënten lijdende aan deze ziekte werden onderzocht en enkele gedurende langere tijd vervolgd.

Bij allen werd een hypergammaglobulinaemie gevonden. In de hier onderzochte gevallen was deze bij het lepromateuse type veel sterker dan bij het maculo-anaesthetische type.

Het mogelijke verband der soms zeer sterke hypergammaglobulinaemie met de bij deze patiënten waargenomen a-specifiek positieve luesreacties werd in hoofdstuk XVIII besproken.

Bij enige dezer patiënten, die gedurende een aantal maanden konden worden vervolgd, bleek het γ -globulinegehalte wel enigszins te fluctueren, maar het vertoonde overigens, ondanks de therapie, geen constante neiging tot dalen.

Van een patiënt werden ook electrophoretisch de serumeiwitten onderzocht. Van deze zelfde patiënt was dit ook drie jaar daarvoor, met hetzelfde electrophoreseapparaat door WESTERMANN (1945) geschied.

Uitgedrukt in relatieve waarden waren de eiwitspectra als volgt:

WESTERMANN: alb. 44,0 % α -glob. 8,6 % β -glob. 12,5 % γ -glob. 35,1

Thans: alb. 18,4 % α -glob. 25,0 % β -glob. 17,2 % γ -glob. 39,4

In vergelijking met drie jaar terug toont het eiwitspectrum thans een duidelijke hypalbuminaemie (albuminurie, amyloïd nier?)

De hypergammaglobulinaemie schijnt zich bij de lepra over jaren te handhaven.

De Ca.F.G.R. lijkt mij een nuttige schakel in de reeks van verschijnselen, die de diagnose lepra helpen stellen. Indien wij mettertijd zouden beschikken over krachtiger en effectievere therapeutica, zal het verloop van het γ -globulinegehalte ook bij deze ziekte het succes onzer therapie weerspiegelen.

SAMENVATTING

Het nut van reacties, die ons op eenvoudige wijze over wijzigingen in de serum-eiwitverhoudingen inlichten, wordt besproken en de eisen worden uiteengezet, waaraan een dergelijke reactie moet voldoen, wil zij als routineonderzoekingsmethode voor het opsporen en vervolgen van deze afwijkingen in de kliniek bruikbaar zijn.

Na een inleidende bespreking van de fysisch-chemische eigenschappen der serumeiwitten en een algemene kritische beschouwing over vergelijkend onderzoek van eenvoudige globuline-reacties met gegevens verkregen door verschillende methoden van eiwitspectrumbepaling, wordt aan de hand van literatuurstudie nagegaan, tot welke conclusies dergelijke onderzoeken o.a. voor de reactie van MANCKE-SOMMER en de formolgelreactie hebben geleid.

Nadat de tekortkomingen van deze reacties voor het gestelde doel zijn uiteengezet, wordt een eigen onderzoek beschreven dat leidde tot het ontstaan van een quantitative „calcium-formolgelreactie” (Ca.F.G.R.) en de techniek dezer eenvoudige duidelijk en objectief afleesbare reactie opgegeven.

Bij 54 sera worden de uitkomsten van deze reactie vergeleken met het door middel van uitzouting verkregen eiwitspectrum. Daarbij bleek een vrij goede correlatie te bestaan met het totaal-globulinegehalte volgens HOWE, een minder goede met het totaal-globulinegehalte volgens MAJOUR; de beste correlatie bleek te zijn verkregen met het euglobulinegehalte volgens MAJOUR. Van albuminevermindering werd geen bevorderende invloed op de reactie waargenomen.

Een vergelijkend onderzoek op 16 sera, waarvan het eiwitspectrum ook electrophoretisch werd bepaald, leidde tot de conclusie, dat de calcium-formolgelreactie een goede maat is voor het γ -globulinegehalte van een serum, dat uit de uitslag der reactie bij benadering kan worden berekend.

De overeenkomst en de verschillen tussen de met de calcium-formolgelreactie, de reactie van MANCKE-SOMMER en de bezinkingsnelheid der erythrocyten te verkrijgen gegevens worden besproken aan de hand van een vergelijkend onderzoek op een groot aantal sera.

Het tweede deel van dit proefschrift geeft verslag van de, met behulp der Ca.F.G.R., de reactie van MANCKE-SOMMER en de bezinkingsnelheid der rode bloedlichaampjes bestudeerde afwijkingen in de serumeiwitverhoudingen bij een aantal huid- en geslachtsziekten, waarbij er naar gestreefd wordt deze logisch te interpreteren.

Naar analogie van het in het dierexperiment, bij actieve immunisatie, gebleken nauwe verband, tussen γ -globulinevermeerdering en antistofvorming wordt verdedigd, dat ook in de menselijke pathologie in hypergammaglobulinaemie een verschijnsel moet worden gezien van fundamentele betekenis en wel een manifestatie van de afweerbedrijvigheid van het organisme onder pathologische omstandigheden (antistofvorming tegen bacteriële en auto-endogene antigenen).

Na een literatuuroverzicht over de serumeiwitveranderingen bij de syphilis

en een bestudering van het afweermecanisme bij deze ziekte aan de hand van het schema van NAEGELI, wordt het resultaat weergegeven van een onderzoek, waar bij een aantal luespatiënten de veranderingen in de serumeiwitverhoudingen, met behulp van bovengenoemde reacties tijdens de therapie werden vervolgd.

In gevallen van sero-negatieve lues werd geen noemenswaardige γ -globuline-vermeerdering gevonden. Bij seropositieve lues I was in 50 % der gevallen met de Ca.F.G.R. hypergammaglobulinaemie aantoonbaar, met de reactie van MANCKE-SOMMER in 38 %.

In de grote meerderheid der gevallen was aan het einde der eerste kuur van 6 weken het γ -globulinegehalte weer normaal, in een aantal gevallen hield het verschijnsel maandenlang aan, soms ook ondanks negatief geworden serologische reacties.

In het secundaire stadium was hypergammaglobulinaemie aantoonbaar met de Ca.F.G.R. in bijna 100 % der gevallen, met de reactie van MANCKE-SOMMER in 78 %. Hoewel langzamer dan bij lues I, daalde ook bij deze patiënten het γ -globulinegehalte onder invloed van de therapie betrekkelijk snel en was het in vele gevallen aan het einde der eerste kuur weer normaal. In een aantal gevallen waren de resten van het verschijnsel echter ook hier buitengewoon hardnekkig. In het algemeen was bij vrouwen de hypergammaglobulinaemie sterker en hardnekkiger dan bij mannen, hetgeen vermoedelijk moet worden geweten aan het doorgaans later onder behandeling komen der vrouw.

De bij een aantal patiënten opgemerkte initiale stijging in het γ -globulinegehalte tijdens de eerste helft der eerste kuur bleek verband te houden met een heftige reactie van Herxheimer.

Bij lues latens en lues III werd soms wel, soms geen hypergammaglobulinaemie aangetroffen. Het aantal onderzochte patiënten was hier te gering en te heteroog voor het trekken van enige conclusie.

Het gedrag der bezinkingssnelheid der rode bloedlichaampjes vertoonde over het geheel gezien grote overeenkomst met dat der hypergammaglobulinaemie. In het individuele geval was tussen beide verschijnselen geen vast verband aanwezig.

Voor de diagnostiek en differentiële diagnostiek blijkt het verschijnsel hypergammaglobulinaemie bij lues van geringe betekenis. Enige waarde kan aan het symptoom worden toegekend voor de activiteits-diagnose.

Gewezen wordt op de grote individuele verschillen in intensiteit der hypergammaglobulinaemie, alsmede op het verschil in tempo waarin de daling zich onder invloed van adaequate therapie voltrekt.

De betrekkelijk korte observatietermijn van deze patiënten maakte het niet mogelijk, de betekenis hiervan voor de prognose te doorgronden.

Nadat de verschillende theoriën over het wezen der serologische luesreacties zijn besproken, wordt op theoretische gronden aangetoond dat, hoewel de γ -globulinefractie de „reaginen” herbergt, er geen parallelisme behoeft te bestaan tussen quantitative veranderingen in het γ -globulinegehalte en de uitslag der serologische reacties. Deze opvatting wordt bevestigd door de resultaten van het onderzoek, waarbij geen obligaat verband tussen het verloop der hypergammaglobulinaemie en dat der serologische reacties kon worden vastgesteld. Besproken wordt de mogelijke betekenis van persisterende hypergammaglobulinaemie bij negatief geworden serologische reacties.

Bij onderzoek van een aantal patiënten met a-specifiek positieve luesreacties werd de indruk verkregen, dat sterke hypergammaglobulinaemie op zichzelf hier- van oorzaak kan zijn.

Gewezen wordt op de grote eenstemmigheid waarmee in de literatuur hyper-

gammaglobulinaemie als verschijnsel van de lymphopathia venerea wordt vermeld. Bij drie patiënten, lijdende aan deze ziekte, was dit verschijnsel aanwezig en bleek het van een zeer grote hardnekkigheid, zodat het een half jaar na de klinische genezing nog niet geheel verdwenen was. Daarnaast werd bij een aantal patiënten, lijdende aan met de lymphopathia venerea te verwarren ziektebeelden geen of onbelangrijke stijging van het γ -globulinegehalte waargenomen.

De waarde van dit verschijnsel voor de diagnose, de differentiële diagnose, de activiteitsdiagnose tezamen met de reactie van FREI wordt besproken.

Bijzonder sterke hypergammaglobulinaemie werd waargenomen in twee gevallen van lupus erythematodes acutus disseminatus, bij welk ziektebeeld aan dit verschijnsel voor de diagnose grotere waarde moet worden toegekend.

Een dezer patiënten vertoonde bovendien a-specifiek positieve serologische luesreacties.

Bij de bij deze patiënten als regel optredende diepgaande klinische remissies bleef het γ -globulinegehalte ook in deze periode sterk verhoogd. Het is waarschijnlijk dat het vervolgen van het γ -globulinegehalte bij de lupus erythematodes acutus disseminatus het ware ziektebeloop beter dan enig ander verschijnsel weerspiegelt.

Andere ziekten waarbij hypergammaglobulinaemie werd waargenomen zijn de pemphigus vulgaris, erythrodermia psoriatica, uitgebreide allergische eczemen, de ziekte van BOECK en huidtuberculose.

Sterke hypergammaglobulinaemie bleek te bestaan bij 4 patiënten met lepra tuberosa, in tegenstelling met 4 patiënten met lepra van het type maculo-anaesthetica, waar zij gering tot afwezig was. Alleen bij deze eerste vier patiënten waren de serologische luesreacties positief.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

In the first part of this thesis the use of tests is discussed, which inform us in a simple way of modifications in the serumprotein contents, and the requirements are stated which such a reaction must satisfy, if it is to serve as a routine-test method in the clinic for the determination and observation of these anomalies in the composition of the serum-proteins.

A study of recent literature on comparative investigations between the complete protein spectrum and TAKATA-JEZLER's test and its more quantitative modification, MANCKE-SOMMER's test (diagram page 16), leads to the conclusion, that these tests become positive in the serum when the euglobulin or γ -globulin content is increased, whereas a decrease of albumin promotes the reactions strongly. Several investigators have in this way further demonstrated, that the formolgeltest too turns positive if the euglobulin-resp. γ -globulincontent has exceeded a certain threshold value.

A modification of this formolgelreaction is then designed, which modification aims at reducing its too high threshold value to the limit of the normal, after which the test is made quantitative by carrying it out further on serum diluted progressively with physiologic saline.

The technique of this new „calcium-formolgelreaction" (Ca.F.G.R.) is evident from diagram on page 32. The necessity must be pointed out, of keeping the tubes tightly stoppered and to stick to a reading time of 24 hours, during which time the reaction must have been kept at roomtemperature. A tube is termed positive only, when gelification is complete, so that the content does not run out if the test-tube is turned upside down.

Attention is drawn to the necessity of preparing the chemicals according to instruction (page 32) a.o. to check the calciumchloride-solution on its concentration by defining the S.G. (1.048) and to neutralize the commercial formalin with 4N sodium hydroxid on bromo-thymolblue, after which the formaldehyde-content should be reduced to 37.0 gr. per 100 gram (40.1 gr. per 100 cc) if necessary by dilution.

The reaction is empirically adjusted in such a way, that normal sera are within 24 hours just free from showing gelification in the undiluted tube.

On 54 sera the results of this test are compared with the proteinspectra obtained by means of salting-out. There now appears to be correlation with the total-globulin content according to HOWE (215 gr $\text{Na}_2\text{SO}_4/\text{L}$) (graphs I page 39) and a less good correlation with the totalglobulin content according to MAJOUR (270 gr. $\text{Na}_2\text{SO}_4/\text{L}$, graphs II page 42) while the best correlation appears to be present on comparison of the euglobulin content according to MAJOUR. (184 gr. $\text{Na}_2\text{SO}_4/\text{L}$, graphs II page 42). These graphs show clearly that there are no indications that beside euglobulin-increase, albumine-decrease affects the reaction to an extent worth mentioning.

On comparative examination of 16 sera, examined electrophoretically, it proved

that in 15 sera the result of the Ca.F.G.R. showed a good correlation with the γ -globulin content, (graphs III page 48) while in the 16th serum (No. III) the apparent lack of correlation can be accounted for by the fact that in this serum, rich in lipoids, the electrophoresis-technique indicates a too low γ -globulin content. It turned out to be possible to calculate approximately the γ -globulin content from the result of the Ca.F.G.R. (table 4 page 50); the differences between the γ -globulin content determined in this way and that found with the aid of electrophoresis proved to be slight (fifth heading table 5, page 51.)

The relation and the differences between the Ca. F.G.R., the MANCKE-SOMMER test and the data to be obtained by the sedimentation rate of the erythrocytes are discussed with the aid of a comparative examination of a great number of sera (Table 7 page 53 and graphs IV page 56).

The second part of this thesis renders an account of the anomalies in the serum protein-contents in a number of skin- and venereal diseases, studied with the aid of the Ca.F.G.R., the MANCKE-SOMMER test and sedimentation rate; a logic interpretation has been aimed at.

In experiments on active immunisation in animals there is close connection between γ -globulin-increase and the formation of anti-bodies; in connection herewith I wish to draw attention to the necessity of looking upon hypergammaglobulinemia in human pathology as a phenomenon of fundamental significance, notably a manifestation of the defence activity of the organism under pathological circumstances (anti-body formation against bacterial and auto-endogen antigens).

After a summary of literature on the changes in the serumproteins in Syphilis and a study of the defence mechanism in this disease according to Naegeli's diagram (fig. 1 page 78), the result of an examination is given, in which the changes in the serumprotein-contents in a number of patients suffering from lues were observed during the therapy with the aid of the above mentioned tests.

In cases of sero-negative lues I no increase worth mentioning of γ -globulin was found, whereas in 50 % of the cases of sero-positive lues I hypergammaglobulinemia could be demonstrated with the Ca.F.G.R., in 38 % with the MANCKE-SOMMER test. In the great majority of cases the γ -globulin content was normal again at the end of the first course of 6 weeks, in a small number of cases the phenomenon persisted for months, even although the serologic reactions had become negative.

In the secondary stage hypergammaglobulinemia could be demonstrated with the Ca.F.G.R. in nearly 100 % of the cases, with the MANCKE-SOMMER test in 78 % (table 12 page 89 and table 10 page 88). With these patients the γ -globulin content fell comparatively quickly too under the influence of the therapy, although more slowly than with Lues I; in many cases it was normal again at the end of the first course. In a number of cases, however, the last traces of the phenomenon were here extraordinarily obstinate. On the whole, hypergammaglobulinemia was stronger and more obstinate in women than in men, probably because women usually apply for treatment in more advanced state.

The initial rise in the γ -globulin content during the first half of the first course, observed in a number of patients, proved to be connected with a severe HERXHEIMER reaction.

In lues latens and lues III hypergammaglobulinemia was sometimes found and sometimes not. Here the number of patients examined was too small and too heterogeneous to allow any conclusion to be drawn.

On the whole the entire course of the sedimentation rate of the red corpuscles in cases of syphilis, resembled very much the course of the hypergammaglobuline-

mia. In the individual case no definite correlation was present between the two phenomena.

For the diagnosis and differential diagnosis the hypergammaglobulinemia in syphilis proves to be of slight importance. Some value may be attached to the symptom for the diagnosis of activity.

The great individual differences in the degree of the hypergammaglobulinemia as well as the difference in time in which the decrease takes place under the influence of adequate therapy, are pointed out. The relatively short period of observation of these patients however rendered it impossible to find out its importance for the prognosis.

After the various theories concerning the essence of the serological syphilis reactions have been discussed, it is pointed out on theoretical grounds that, although the γ -globulinfraction houses the „reagins”, there need not be a parallelism between quantitative changes in the γ -globulin content and the result of the serological reactions. This conception is confirmed by the results of this investigation in which no obligatory connection between the course of the hypergammaglobulinemia and that of the serological reactions could be laid down.

When examining a number of patients with biologic false positive syphilis reactions, I got the impression that strong hypergammaglobulinemia may in itself be the cause.

Attention is drawn to the fact that hypergammaglobulinemia as a phenomenon of lymphopathia venerea is unanimously reported in literature. This phenomenon occurred in three patients, suffering from this disease and it proved to be very obstinate; half a year after being clinically cured it had not yet disappeared altogether. (graphs VIII and IX page 126 and 128). Beside this, no rise or only an unimportant one of the γ -globulin content was observed in a number of patients, demonstrating syndroms, which could be mistaken for lymphopathia venerea.

The value of this phenomenon for the diagnosis, the differential diagnosis, the activity diagnosis, together with the FREI-test, are discussed.

A particularly strong hypergammaglobulinemia was observed in two cases of acute disseminated lupus erythematosus. Importance should here be attached to this phenomenon for the diagnosis.

Moreover one of these patients had non-specific positive syphilis reactions. In the usually far-reaching clinical remissions of these patients, the γ -globulin content remained strongly increased in this period too. (graphs X page 139). It is likely that the course of the hypergammaglobulinemia will reflect the actual course of the disease better than any other phenomenon.

Other diseases in which hypergammaglobulinemia was observed, are some cases of pemphigus vulgaris, erythrodermia psoriatica, extensive allergic eczema, BOECK's disease and skin-tuberculosis.

A strong hypergammaglobulinemia appeared to exist in 4 patients with lepra tuberosa, in contrast with 4 patients with lepra of the maculo anaesthetic type, where it was slight or absent. Only those first four patients had biologic false positive tests for syphilis.

LITERATUURLIJST

- ANDREWS, G. C., Diseases of the skin. 1946. Saunders Comp. N. Y.
- BARBIER, J. en PIQUET G., La sédimentation sanguine. 1946 Masson et Cie.
- BAUER J. en ARNDAL O., 1946 Yearbook of derm. and syph. blz. 268.
- BENEDIK, T. en OLKON, D., 1941 Am. J. Syph. Gon. and Ven. Dis. Vol 25. Blz. 28—47.
- BENNHOLD, H., 1932 Egebn. der inn. Med. Kinderhk. 42 273—376.
- BENNHOLD, KYLIN, RUSZNYAK, Die Eiweisskörper des Blutplasmas 1938. Steinkopf. Dresden.
- BENDIEN en SNAPPER, 1931. Bioch. Zt.
- BENDIEN W. M. en SNAPPER I., 1934 Gen. Bladen Bd. 31. pag. 1.
- BESSEMANS, 1922 C. R. Soc. de Biologie. 24 Juin pag. 401.
- BIGURIA F. en FOSTER S., 1941. J. of Lab. and Clin. Med. Vol 26. No. 7 pag. 1121.
- BIGURIA F. en FOSTER S., 1943. J. of Lab. and Clin. Med. Vol 28 No. 13 pag. 1634.
- BIRCHER en MCFARLAND, 1922 Ach. of Derm and Syph. 10. 5. pag. 215.
- BJORNEBOE M., 1943. Acta path. et microbiol. Scand. Vol. XX. fasc. 2 pag. 221.
- BING J., 1937. Acta Med. Scand. Vol. 91. Fasc III. pag. 336.
- BLADERGROEN W., Physikalische Chemie in Medizin und Biologie. 1945. Wepf u. Cie. Bazel.
- BORDET J., 1899. Ann. Inst. Pasteur. 23, 255.
- BOYD W. en BERNARD H., 1937. J. Immunol. 33. 111.
- BOYD W., Fundamentals of Immunology. 1945. Interscience Publishers. Inc. New York. pag. 23.
- BROCHNER, MORTENSEN K., 1938. Act. Med. Scand. Vol XCVII pag. 329.
- BROCQ-ROUSSEAU et ROUSSEL, Le serum normal. Masson et Cie 1934. Paris.
- BRAMACHARI en SEN., 1923. Ind. Med Gazette. 58 pag. 295.
- CARDON L. en ATLAS D., 1942.. Arch. of Derm. and Syph. Vol 46. No. 5. pag. 713—721.
- CHOPRA R. N. en CHOUDHURY S. G., 1929. Ind. J. of Med. Res. Vol. 16 No. 4. pag. 925.
- CLUXTON H. en KRAUSE L., 1943. Ann. of Int. Med. Vol. 19. Dec. No. 6. pag. 843—871.
- COBURN A. en MOORE D., 1943. Bull. Johns. Hopkins Hosp. 73. pag. 196—221.
- COMBES, F., CANIZARES, O., LANDY, S., 1945. Am. J. of Syph. Gon. and Ven. Dis. Vol 29 pag. 611—618.
- COOPER, J. A., 1945. J. Invest. Derm. 6. pag. 109—112.
- COOPER, G., CRAIG, H., BEARD, J., 1946. Am. J. of Syph. Gon. and Ven. Dis. Vol. 30 Nov. No. 6. pag. 555—569.
- COTTINI, Giorn. Ital. Derm. 1939 80. pag. 873—876. Ref. Centr. Bl. 1940 Bd. 64. pag. 500.
- COUTTS, W., 1943. J. Urol. 49. pag. 595—599.
- COUTTS, W. en VARGAS-ZALAZAR, R., Ref. Yearbook of Derm. and Syph. 1945. blz. 414.

- DURAND, M., NICOLAS, J., en FAVRE, M., Bull. Soc. Méd. Hop. 1913. 35. pag. 274.
- EAGLE, 1933 J. Lab. and Clin. Med. 18. pag. 821.
- EAGLE, The laboratory diagnosis of syphilis. 1937 C. V. Mosby Co. St. Louis.
- EAGLE en HOGAN, 1940. J. Exp. Med. 71. pag. 215.
- EBERHARD, Th., 1938. Ann. Surg. 107. pag. 380—388.
- ELIAS, A., NEUBAUER, E., PORGES, O., SOLOMON, A., 1908 Wien. Klin. Woch. 21. pag. 748. 831.
- ENDE, M. v. d., J. Hyg. 1940. 40. pag. 337.
- ERRANI, A. 1939. Arch. Ital. Derm. 15. pag. 109—132. Ref. Centr. Bl. Bd. 63.
- FAHRAEUS, 1918. Biochem. Zt. Bd. 83. blz. 355.
- FALCONER, B., 1938. Acta. Derm. Ven. 19. pag. 185—196.
- FERRARI, A. V., Ref. Centr. Bl. Bd. 50. blz. 124. 1935.
- FREI, W., 1925. Klin. Woch. schr. 4. pag. 2148.
- FREI, W., 1938. J. A. M. A. 110. pag. 1653—1656.
- FREI, W., 1943. Arch. Derm. and Syph. 47. pag. 830—843.
- FOX, R., 1943. Arch. Path. Sept. 36. pag. 311—315.
- FUHS, H. en VOLARSEK, 1938. Arch. f. Derm. u. Syph. 177. pag. 209—214.
- GAEHTGENS, 1929. Med. Klin. 10. pag. 390.
- GATÉ, GARDÈRE, BADIMAND, 1931. Ref. Centr. Bl. Bd. 37. pag. 391.
- GATÉ, GARDÈRE, BADIMAND, 1932. Ref. Centr. Bl. Bd. 39. pag. 691.
- GATÉ, 1936. Presse Méd. 11 Janv. pag. 71.
- GATÉ, J., PAPACOSTAS, 1920. C. R. Soc. Biol. 83. pag. 1432.
- GINZLER, A., en FOX, T., 1940. Arch. Int. Med. 65. pag. 26—50.
- GLAS, J., 1936. Klin. Woch. schr. pag. 1489.
- GOHR, NIEDEGGEN, 1937. Klin. Woch. schr. pag. 522.
- GOODMAN, J., Yearbook. of Derm. and Syph. 1936. blz. 384.
- GORDON en WARDLEY, 1943. Biochem. J. 37. pag. 393.
- GRACE, A., 1943. J. A. M. A. May. 122. pag. 74—78.
- GROS, W., 1937. Zeitschr. f. d. Ges. Exp. Med. Bd. 101. Heft 4. pag. 519.
- GUTMAN, A. en WISE, C., 1937. Am. J. M. Sc. 194. pag. 263.
- GUTMAN, MOORE, GUTMAN, MCCLELLAN en KABAT, 1941. J. Clin. Invest. 20. pag. 765.
- VON HAAM, E. en HARTWELL, R., 1936. J. Trop. Med. and Hyg. 39. pag. 190—191.
- HACKMAN, B., 1945. Arch. Dermat. and Syph. May. 51. pag. 330—336.
- HASHIMATO, 1930. Ref. Centr. Bl. 32. pag. 123.
- HEIDELBERGER, M., 1945. J. Mt. Sinai Hosp. 9. pag. 893.
- HEIDELBERGER, M. en KENDALL, F. E., 1929. J. Exp. Med. 50. pag. 809.
- HEIDELBERGER, M., KENDALL, F. E. en SOO. HOO., C. M., 1933. J. Exp. Med. 58. pag. 137.
- HEIDELBERGER, M. en KENDALL, F. E., 1935. J. Exp. Med. 62. pag. 697.
- HENLEY, R. W., 1923. J. Biol. Chem. Vol 57. pag. 139.
- HELLERSTRÖM SVEN, 1929. A. contribution to the knowledge of lymphogranuloma inogunale. Stockholm. Norstedt en Söner.
- HELLERSTRÖM SVEN, 1941. Acta Med. Scand. Nov. 109. pag. 1—20.
- HOFFMAN, B. J., 1945. Arch. Dermat. and Syph. 51. pag. 190—192.
- HOWARD, MARION, EISENMAN, STRAUSS, 1939. Am. J. Syph. 23. pag. 83—96.
- HOWELLS, L. en KERR, J. D. C., 1946. Lancet. 1. pag. 51.
- ISHIZUKA TARO, 1938. Ref. Centr. Bl. Bd. 60. pag. 178.
- JERSILD, 1937. Acta. Dermat.-Vener. 18. pag. 491—504.
- JERSILD, 1936. Zschr. f. Klin. Med. Bd. 130. pag. 670.
- JEZLER, A., 1929. Zschr. f. Klin. Med. pag. 67.

- JEZLER, A., 1930. Zschr. f. Klin. Med. pag. 739.
- JONES en ROME, 1939. Am. J. Clin. Path. 9. pag. 421—436.
- KAFKA, V., 1929. Ref. Ctr. Bl. Bd. 30. pag. 170.
- KAGAN, B. M., 1938. J. Clin. Invest. 17. pag. 369.
- KAGAN, B. M. 1938. J. Clin. Invest. 17. pag. 373.
- KAHN, R., geciteerd naar Kampmeyer, R. H.
- KAMPMEYER, R. H., 1944. Essentials of syphilology. Philadelphia. J. B. Lippincott Company. pag. 209.
- KAMPMEYER, SMITH, LARSEN, 1939. Am. J. Med. Sc. 198. pag. 516—528.
- KAPOSI, M. K. 1872. Arch. f. Dermat. u. Syph. pag. 36—78.
- KAPSENBERG, G., 1923. Ztschr. f. Imm. Bd. 39. pag. 3.
- KLEIN, 1937. N. T. v. Gen. IV. blz. 5516—5522.
- KOPPEL, A., 1927. Klin. Wschr. 6. pag. 2469—2470.
- KÜRTEEN, 1922. Bioch. Zschr. pag. 536.
- KÜRTEEN, 1928. Zschr. f. d. Ges. Exp. Med. Bd. 61. pag. 494.
- LANGE, C., 1935. Medizinische Kolloidlehre. Th. Steinkopff.
- LANDSTEINER, MUELLER en POETZL, 1907. Wien. Klin. Wschr. No. 17.
- LANDSTEINER, MUELLER en POETZL, 1909. Berlin. Klin. Wschr. No. 40.
- LANDSTEINER, K., 1921. Biochem. Zschr. 119. pag. 294.
- LANDSTEINER en SIMMS, 1923. J. Exp. Med. 38. pag. 127.
- LEFROU, C. en BONNET, P., 1935. Ref. C. Bl. Bd. 51. pag. 229.
- LIBMAN, E. en SACKS, B., 1924. Arch. Int. Med. 33. pag. 701—737.
- LIU, CHOW en LEE, 1937. Chin. J. Physiol. 11. 201. geciteerd naar Boyd „Fundamentals of Immunologie”. 1945. pag. 69.
- LLOYD, R. B. PAUL, S. V., 1929. Ind. J. Med. Res. 17. pag. 583.
- LLOYD, R. B., PAUL, S. V., 1928. Ind. J. Med. Res. 16 pag. 529.
- LLOYD, R. B., PAUL, S. V., 1928. Ind. J. Med. Res. 16. pag. 1065.
- LLOYD, R. B., PAUL, S. V., 1929. Ind. J. Med. Res. 17. pag. 583.
- LLOYD, R. B., 1932. Ind. J. Med. Res. 19. pag. 1055.
- MAJOOR, C. L. H., 1942. Acad. Proefschrift. Amsterdam.
- MAJOOR, C. L. H., 1946. Yale, J. of Biol. a. Med. No. 5. Vol. 18. pag. 418.
- MAJOOR, C. L. H., 1947. Ned. T. v. Gen. blz. 876.
- MANCKE, R. en SOMMER, J., 1936. Münch. Med. Wschr. 16. Oct. pag. 1707.
- MAYR, H. K., 1939. Dermat. Wschr. 108. pag. 422.
- MCINTYRE, M., 1931. J. Lab. a. Clin. Med.
- MELCZER, M., 1938. Dermat. Ztschr. 78. pag. 337—342.
- MELCZER, M. en SIPOS, K., 1938. Arch. f. Dermat. u. Syph. 178. pag. 106—111.
- MELCZER, M., SIPOS, K. en VENKEI-WLASSIES, F., 1938. Arch. f. Dermat. u. Syph. 178. pag. 124—132.
- MIDANA, A., 1941. Ref. Centr. Bl. Bd. 66. pag. 229.
- MOORE, J. E., EAGLE, H., MOHR, CH., 1940. J. A. M. A. Vol. 115. No. 19. pag. 1602.
- MÜLLER en HOUGH, 1911. Wien. Klin. Wschr. No. 5.
- MULVEHILL, 1944. Arch. o. Dermat. a. Syph. Vol. 49. No. 5. pag. 327.
- NAEGELI, O., 1929. Münch. Med. Wschr. No. 10. pag. 782—786.
- NAPIER, L. E. 1921. Ind. J. Med. Res. 9. pag. 830.
- NEURATH, e.a. 1945. Science Jan. 101. pag. 68.
- NEWELL, 1939. J. Allergy. 10. pag. 513.
- OSLER, W., 1895. Am. J. Med. Sc. 110. pag. 629.
- PAULING en CAMPBELL, 1942. J. Exp. Med. 76. pag. 211.
- PERKEL, I. D. en TULBERMANN, D. G., 1938. Acta. Derm. Vener. 19. pag. 410.
- PILLOW, A. P. en PALMER, L. J., 1945. Yearbook. of Dermat and Syph. pag. 207.

- PLAS en MATTHEW, 1942. Am. J. Obst. a. Gynec. 12. pag. 346—358.
- PRAKKEN, J. R., 1934. N. T. v. Gen. III. pag. 3850—3863.
- PRAKKEN, J. R., 1935. N. T. v. Gen. III. pag. 3714.
- PRUNELL en GALMES, 1934. C. r. Soc. Biol. Paris. 116. pag. 1201.
- RABELO, 1937. Ref. Centr. Bl. Bd. 56. pag. 710.
- RAPPOLT, L., 1935. Münch. Med. W.schr. 1. pag. 235.
- RAY, 1924. Ind. Med. Gaz. 59. pag. 387.
- REICHEL, H., 1936. Blutkörperschen Senkung Wien. Julius Springer.
- REINER, L. en MARLON, H., 1923. Zschr. f. Imm. u. Exp. Ther Vol. 36. pag. 133—147.
- RETJÖ en GÖZSY, 1932. Arch. f. Derm. u. Syph. 166. pag. 446.
- ROSEN, ROSENFELD, BLOOM, KRASNOW, 1939. Arch. of. Derm. 39. pag. 211—216.
- ROSIER en LUCHSINGER, 1929. Ref. Centr. Bl. Bd. 30. pag. 707.
- ROWE, 1916. Arch. Int. Med. 18. pag. 455.
- SABIN, A. B. en ARING, CH. D., 1942. J. A. M. A. 120. pag. 1376—1381.
- SACHS, KLOPSTOCK en WEIL, 1925. D. Med. W.schr. No. 15 en No. 25.
- SAKURANI, YOSHINOSUKI en WATARU MANU, 1938. Ref. Centr. Bl. Bd. 58. pag. 141.
- SCHAMBERG, I. L., 1941. Am. J. Med. Sc. 201. pag. 67—81.
- SCHINDEL, L., 1934. Klin. W.schr. pag. 1329.
- SCHMIDT, 1938. Wien. Klin. W.schr. pag. 1100—1101.
- SENEAR, F. E. en USHER, B., 1926. Arch. Dermat. a. Syph. 13. pag. 76.
- SHEDLOVSKY, Th. en SCUDDER, J., 1942. J. of Exp. Med. Vol. 75. pag. 119.
- SIMONS, R., 1946. Acta. Derm. Vener. Vol. XXVII fasc. 2. pag. 115—122.
- SKOUGE, E., 1933. Klin. W.schr. 12. pag. 905.
- SOMOGYI, ZSIGMOND, 1927. Ref. Centr. Bl. Bd. 23. blz. 822.
- SONCK, C. E., 1940. Acta. Dermat. Vener. 21. pag. 530.
- SONCK, C. E., 1943. Acta. Dermat. Vener. 23. pag. 512—546.
- SPACKMAN, 1921. Br. Med. Jr. 2. pag. 266.
- STARCK, V., 1946. Acta. Derm. Vener. Vol. 26. Tasc 5.
- STARLING, E. H., 1895. J. Phys. 19. pag. 312.
- STARLINGER, 1926. Biochem. Z. 169. pag. 449.
- STENHAGEN, E., 1938. Biochem. J. 32. pag. 714.
- STERN, R., 1923. Klin. W.schr. pag. 1411.
- STRAUSS, E. en KAUNITZ, J., 1944. Arch. of. Biochem. Vol. 4 pag. 159.
- STRYJECKI, T., 1940. Acta. Dermat. Vener. 21. fasc. 5. pag. 605.
- SVENSSON, H., 1941. J. Biol. Chem. 139. pag. 805.
- SULZBERGER, M., 1940. Dermatologic Allergy. Charles. B. Thoman. N.Y.
- SZTEIJNHAEUER, L., 1938. Ref. Centr. Bl. Bd. 60. pag. 496.
- TANNENHOLZ, H., 1933. Am. J. Syph. 17. pag. 352—381.
- TAUSSIG, A. E., 1942. Yearbook. Dermat. and Syph. pag. 125.
- TISELIUS en KABAT, 1938. Science pag. 416.
- TISELIUS en KABAT, 1939. J. Exp. Med. 69. pag. 119.
- TOKUDA, 1921. Arch. of. Dermat. and Syph. V. 4. pag. 512.
- UCKO, H., 1935. Klin. W.schr. Bd. I. pag. 468.
- UCKO, H., 1936. Klin. W.schr. pag. 1074.
- URBACH en GOTTLIEB, 1946. Allergy Londen. William Heinemann.
- UTIDA GORO, 1940. Ref. Centr. Bl. Bd. 64. pag. 108.
- VERSCHURE, J. C. M., 1946. Acad. Proefschrift. Utrecht.
- DE VRIES, A., 1938. Acad. Proefschrift. Amsterdam.
- WASSERMANN, NEISSER en BRUCK, 1906. D. Med. W.schr. 19. pag. 755.
- WEIL en BRAUN, 1907. Berlin. Klin. W.schr.

- WEISBACH, W., 1925. Weichardts. Ergeb. 7. pag. 616.
- WESLER, C., SCULL, T. en PEMBERTON, R., 1944. Ann. Int. Med. 14. pag. 993.
- WESTERMANN, C. D., 1945. Acad. Proefschrift. Amsterdam.
- WIEN, M. S. en PERLSTEYN, M. O., 1937. J. A. M. A. 108. pag. 27—32.
- WILLIAM en GUTMAN, 1936. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 34. pag. 91.
- WINTERNITZ, 1908. Arch. f. Dermat. 93. 1910. Arch. f. Dermat. 101.
- WUNDERLY en WUHRMAN, 1943. Klin. W.schr. 22. pag. 587.
- WUNDERLY, WUHRMAN, 1947. Die Bluteiweisskörper des Menschen. Benno Schwabe en Co. Basel.
- ZARAFONETIS, CH., 1944. Ref. Yearbook. of Dermat. and Syph. blz. 406.

